

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 12

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger STORA

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

Né le 15 avril 1911, à La Calle (Constantine).

Hormone Folliculaire et Psychoses

Etude Physio-Pathologique

Travail de la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (Prof. H. Claude)
et du Laboratoire de Physiologie de l'Hôpital Henri-Rousselle (Pr. H. Simonnet)

Président : M. H. CLAUDE, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Roger STORA

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

Né le 15 avril 1911, à La Calle (Constantine).

Hormone Folliculaire et Psychoses

Etude Physio-Pathologique

Travail de la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale (Prof. H. Claude)
et du Laboratoire de Physiologie de l'Hôpital Henri-Rousselle (Pr. H. Simonnet)

Président : M. H. CLAUDE, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY.
	{ LOEPER.
	{ CARNOT.
	{ CLERC.
	{ Marcel LABBE.
	{ LEREBoullet.
	{ NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	{ CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	{ GOSSET.
	{ GREGOIRE.
	{ LENORMANT.
Clinique chirurgicale	{ TERRIEN.
	{ CHEVASSU.
Clinique ophtalmologique	{ COUVELAIRE.
Clinique urologique	{ JEANNIN.
	{ LEVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	{ MOCQUOT.
	{ OMBREDANNE.
Clinique gynécologique	{ RATHERY.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	{ LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale	{ Pierre DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique	{ Maurice VILLIARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale	{ TROISIER.
Clinique propédeutique	{ MATHIEU.
Clinique de la Tuberculose	{ LAUBRY.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	{ Clovis VINCENT.
Clinique de cardiologie	{ N...
Clinique de neuro-chirurgie	{ HAZARD.
Assistance médico-sociale	{ HOVELACQUE.
	{ MULON.
	{ OLIVIER.
	{ SANNIE.
	{ VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
CATHALA Pathologie médicale.	gie chirurgicale.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.

MM.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUENU.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.

ECALE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA GRAND'MERE

A MON PERE, A MA MERE

Témoignage de ma profonde tendresse.

A MES TANTES

A MON FRERE, A MA SŒUR

En toute affection.

A TOUS MES PARENTS, A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI CLAUDE

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur de Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale.

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne, en témoignage de notre très respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI SIMONNET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

Docteur en Médecine.

Professeur de Sexologie à l'Ecole des Hautes Etudes.

Chef du Laboratoire de Physiologie du Centre de Prophylaxie mentale
de la Seine (Hôpital Henri Rousselle).

Qui dirigea la partie technique de ce travail. Hommage de profonde reconnaissance.

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (in memoriam)

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

A MONSIEUR LE DOCTEUR FREDET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBECOURT

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUHEM

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

A MONSIEUR LE DOCTEUR GARCIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR TOULOUSE

Fondateur de l'Hôpital Henri Rousselle.
Médecin Honoraire des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

Hommage de profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL COURBON

Médecin de l'Hôpital Psychiatrique Sainte-Anne.

Hommage respectueux de vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. MARCHAND

Médecin Honoraire des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

*En témoignage de vive reconnaissance et
de respectueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR Y. PORC'HER

Médecin de l'Hôpital Psychiatrique Sainte-Anne.

Témoignage de respectueux dévouement

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GUIRAUD

Médecin de l'Hôpital Psychiatrique Sainte-Anne.

En très respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVY-VALENSI

Professeur Agrégé de Neurologie et de Psychiatrie.

Médecin de l'Hôpital de la Salpêtrière.

En témoignage de respectueuse affection.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GENIL-PERRIN

Médecin-Directeur de l'Hôpital Henri-Rousselle.

En témoignage de vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL SAINTON

Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur d'Histoire de la Médecine.

Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES HEUYER

Médecin des Hôpitaux.

Médecin-Chef Adjoint de l'Infirmerie Spéciale.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI BARUK

Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

Médecin-Chef de la Maison Nationale de Santé de Saint-Maurice.

En témoignage de respectueux dévouement.

A MES CONFÉRENCIERS :

MONSIEUR LE DOCTEUR G. POUMEAU-DELILLE

Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

Assistant à l'Hôpital Saint-Louis.

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI EY

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin-Chef de l'Asile de Bonneval.

MONSIEUR LE PROFESSEUR TRELLES

Professeur de Neuro-psychiatrie à la Faculté de Médecine de Lima (Pérou).

A MES CAMARADES D'INTERNAT

INTRODUCTION

On a toujours supposé que les glandes endocrines avaient une influence sur le psychisme et que le système nerveux agissait à son tour sur le fonctionnement endocrinien. Des connaissances qu'on avait de la physiologie endocrinienne et des constatations cliniques naquit l'espoir qu'il y avait dans ce domaine peut-être l'explication de nombreuses énigmes psychiatriques; cet enthousiasme atteignit son point culminant vers 1908, époque où le Congrès de Dijon discuta le magistral rapport de M. le Professeur LAIGNEL-LAVASTINE « Sur les troubles psychiques par perturbation des glandes à sécrétion interne ».

Depuis, les recherches faites pour éclaircir ces rapports n'apportèrent aucun fait démonstratif, et une critique serrée des travaux touchant de plus ou moins près cette question, ne laissa subsister qu'un petit nombre de résultats, d'une valeur encore douteuse.

Les rapports unissant le domaine psychiatrique et l'endocrinologie ne sont pas qu'une simple vue de l'esprit et si les faits n'ont encore pu les préciser complètement, il ne faut incriminer ni le mérite des chercheurs, ni l'éloignement de ces deux sciences, mais bien l'endocrinologie et la psychiatrie elles-mêmes

Malgré les découvertes de ces dernières années qui imprimèrent un si bel essort à cette science, l'endocrinologie n'a pas livré tous ses secrets. Il suffit de rappeler que l'hormone ovarienne est la di-hydrofolliculine depuis 1934 seulement, que sur les tests qui permettent d'apprécier le fonctionnement des glandes endocrines, il n'y en a que quelques-uns de sûrs et que parmi les produits endocriniens employés en thérapeutique peu nombreux sont ceux qui ont fait leurs preuves.

Quand on envisage la psychiatrie sous l'angle biologique on est arrêté par combien de difficultés ! On s'aperçoit très vite que les cadres nosologiques qui paraissent correspondre à quelque chose en psychopathologie, deviennent artificiels et vides lorsqu'on veut en rechercher les racines biologiques.

Devant ces difficultés la question pouvait se poser du bien fondé même d'une recherche solide en cette matière et cela malgré toute la foi qu'on peut avoir de découvrir des rapports autres que ceux qui pouvaient laisser subsister le doute d'une coïncidence.

Il nous a fallu réduire la psychiatrie à sa plus simple expression. Procéder comme si l'on s'avancait dans un domaine inconnu, éliminer minutieusement tout ce qui jusqu'ici a fait ses preuves pour ne conserver qu'une matière dont on ne sait à peu près rien. Nous avons donc écarté de notre étude les états organiques et nous avons étudié les autres.

Nous avons été guidé dans ce sens par les récents travaux de notre maître le P^r CLAUDE qui contribuèrent non seulement à établir une distinction entre des états lésionnels et les autres, mais à grouper ces derniers sous un nom qui avait le mérite d'en indiquer la nature fonctionnelle : « Les Etats dynamiques ». Nous exposerons plus loin ces notions avec le souci de ne point trahir la pensée de notre maître.

Les idées qu'il exprime tenant compte des données nouvelles de la physiologie de l'hypothalamus viennent heureusement réduire, préciser en donnant une direction plus biologique, rajeunir et dissocier la notion de démence précoce ou de schizophrénie.

Dans le domaine endocrinologique, il nous a fallu rechercher un bon test d'examen glandulaire, test qui put être appliqué à la psychiatrie, qui s'adressât à une glande dont la fonction n'était pas trop indépendante de la fonction hypophysaire, dont elle pourrait même être en partie le reflet. Tout ce faisceau d'exigences nous conduisit naturellement à explorer le fonctionnement ovarien au moyen du dosage de folliculine.

La mise en pratique du test d'ALLEN et DOISY n'est pas,

comme nous le verrons plus loin, chose aisée, elle nécessite un matériel et un temps considérables; mais ce test a pour lui le mérite d'être plus sûr que n'importe quel autre. Il nous a fallu modifier les techniques jusque-là employées, de façon à doser la folliculine dans le sang. Nous avons pu y parvenir grâce à la technique récemment mise au point par M. le Professeur Henri SIMONNET, faire une quantité suffisante de dosages, opérer sur un matériel de malades important. Si notre travail porta uniquement sur des sujets féminins puisque l'hormone folliculaire est la substance féminisante, nous faisons remarquer pourtant qu'il y a place aussi chez l'homme pour des recherches de ce genre. Il était impossible d'envisager toutes les psychoses, toutes les combinaisons pathologiques éventuelles, aussi avons-nous pris des malades chez lesquelles nous avons l'attention attirée par des troubles de l'appareil génital, mais nous n'avons pas pour cela systématiquement éliminé les autres. Nous avons étudié d'abord le rôle de l'hormone folliculaire en physiologie normale, puis nous avons examiné les malades étiquetés schizophrènes et parmi elles nous avons eu soin de distinguer les cas aigus des cas chroniques, les états maniaques, les états mélancoliques, la mélancolie d'involution, la confusion mentale, les psychoses puerpérales. Chaque partie aurait mérité des développements plus grands, mais du nombre de malades examinées nous avons pu tout de même en dégager l'idée que chaque cas psychiatrique pose des problèmes particuliers et mérite une étude biologique poussée.

Disons encore que le taux de la folliculine ne peut donner que des renseignements partiels sur la valeur du fonctionnement de l'ovaire, il faudrait pour chaque cas compléter cette donnée par la connaissance des doses de l'hormone lutéinique et savoir si l'ovulation se produit normalement.

Nous exprimons notre gratitude à M. le Professeur Henri CLAUDE, qui nous a inspiré ce travail, pour le bienveillant intérêt qu'il porta à ces recherches, pour avoir mis à notre disposition toutes les richesses de son service à la Clinique des Maladies Mentales, à M. le Professeur Henri SIMONNET, pour

l'accueil qu'il nous réserva à son laboratoire de l'Hôpital Henri ROUSSELLE et qui pendant les deux années passées à son contact nous prodigua les conseils dictés par ses éminentes qualités d'endocrinologiste; à M. le Docteur GENIL-PERRIN, médecin-directeur de l'Hôpital Henri ROUSSELLE qui nous autorisa à effectuer ce travail dans le Laboratoire de cet Hôpital, à M. le Professeur Lucien BROUHA pour la documentation si détaillée qu'il nous fit parvenir. Nous remercions le Dr GUIRAUD de nous avoir permis d'effectuer nos reproductions microphotographiques dans son laboratoire.

CHAPITRE PREMIER

L'HORMONE FOLLICULAIRE EN PATHOLOGIE GENERALE

Généralités.

L'hormone folliculaire commença à être étudiée en détail du jour où l'on découvrit un test commode qui permit d'apprécier chez l'animal vivant la valeur fonctionnelle de l'ovaire.

Parmi de nombreux tests proposés il en fut un qui connut une faveur plus grande que les autres, et que par la suite le temps consacra.

Il s'étaye sur les constatations faites par certains auteurs sur les modifications de la sécrétion vaginale au cours du cycle œstral chez certains animaux.

L'étude de l'hormone folliculaire nous paraît donc remonter au jour de la découverte de ce test. Nous en retracerons brièvement l'histoire.

STOCKARD et PAPANICOLAOU en 1917 observèrent que chez le cobaye des modifications de la sécrétion vaginale étaient corrélatives des diverses phases de l'activité ovarienne.

D'autres chercheurs étendirent cette constatation à d'autres espèces animales. En 1922, LONG et EVANS étudièrent la question chez le rat.

COURRIER en 1923 donna une description des modifications anatomiques qui se produisent chez le cobaye, Tsu chez le lapin.

CORNER étudiant la question chez le macaque observa le même synchronisme entre le rythme vaginal et le rythme ovarien.

Pourtant LEHMAN dit qu'il n'y a pas de rythme vaginal chez la femme.

Les premiers qui étudièrent les substances capables de produire ces modifications vaginales furent ALLEN et DOISY en 1923.

Ils décelèrent la présence d'une substance active dans le liquide du follicule de DE GRAAF et tentèrent de l'isoler.

COURRIER proposa de donner à cette substance le nom de **folliculine**.

Toutes ces modifications du tractus génital chez l'animal correspondent à un cycle sexuel, ou **oestrus**. Puisque c'est sur les modifications du canal vaginal du rat que reposent tous les résultats qui constituent l'originalité de ce travail et pour la clarté des développements qui vont suivre, il nous semble indispensable d'en décrire tous les détails et de dire à quelles modifications plus profondes elles répondent. Plus loin nous verrons ce qui se produit dans l'espèce humaine. Nous verrons que quoique différentes les transformations génitales qui s'opèrent d'une manière cyclique chez la femme ont une ressemblance, une analogie sinon dans leur détail, du moins dans leur essence :

Les unes et les autres sont sous la dépendance directe de l'hormone folliculaire.

OESTRUS. Chez les femelles des mammifères l'ovaire est le siège d'un phénomène périodique aboutissant à la maturité folliculaire depuis la puberté jusqu'à la ménopause. La longueur de la période est sensiblement constante chez une même espèce.

Contrairement à ce qu'il se passe dans l'espèce humaine, dans certaines espèces animales l'ovulation est provoquée par le coït. La maturation folliculaire est périodique, mais le follicule, si l'ovulation ne se produit pas, est le siège d'une régression atresique, ce qui ne peut être comparé à la formation du corps jaune. La formation du corps jaune n'est donc pas périodique.

Ce phénomène d'ovulation est suspendu pendant la gesta-

tion et la lactation. Ces modalités s'accompagnent de modifications cycliques de tout le tractus génital : trompes, utérus, vagin, vulve.

On a décrit dans le cycle oestral plusieurs phases :

1°) Le *proestrus* ou phase préparatoire aux chaleurs avec hypertrophie et congestion des organes génitaux externes.

2°) *l'oestrus* ou période des chaleurs où la femelle recherche le mâle.

Lorsqu'il y a ponte ovulaire en l'absence de coït, qu'il n'y a pas de corps jaune vrai, c'est le *metoestrus*. Quand le corps jaune se constitue il y a *postoestrus* ou *phase lutéinique*. Une période de repos sexuel sépare deux ruts consécutifs c'est le *dioestrus* ou *interoestrus*.

La première phase qui correspond à la formation d'ovules et à la ponte ovulaire est encore appelée la *phase folliculaire*.

Les variations du fluide vaginal correspondant à ces modifications ovariennes sont les suivantes chez le rat :

1°) PROESTRUS :

Le fluide vaginal contient des cellules épithéliales de taille uniforme, les lèvres vulvaires sont légèrement tuméfiées. Dans l'ovaire se produit un accroissement folliculaire. Le corps jaune de l'ovulation précédente est frappé de dégénérescence graisseuse.

2°) OESTRUS :

Phase I : se caractérise par la présence dans le fluide vaginal : de cellules kératinisées assez rares. Vagin : lèvres vulvaires tuméfiées, desquamation de la cornée vaginale. Ovaire : les follicules sont très grands, les ovules atteignent leur maturité.

Phase II : fluide vaginal : cellules kératinisées en très grand nombre. Vagin : *desquamation* complète de la couche cornée. Ovaire : ovulation, sécrétion de liquide dans l'espace périovarien.

3°) MÉTOESTRUS :

Fluide vaginal : cellules kératinisées et leucocytes. Vagin : lèvres vulvaires non tuméfiées. Réduction d'épaisseur de la muqueuse. Infiltration leucocytaire. Ovaire : corps jaune à peine formé.

4°) DIOESTRUS :

Fluide vaginal : présence de leucocytes et cellules épithéliales, absence de cellules kératinisées.

Vagin : muqueuse humide, quelques leucocytes.

Ovaire : corps jaune bien formé.

Toutes les modifications vaginales d'un oestrus normal peuvent être provoquées chez une femelle impubère ou chez une femelle castrée par l'injection de liquide folliculaire. Les caractères de précocité, d'intensité et de durée de la réaction varient avec les doses employées. Dès le moment où l'on sut que le liquide folliculaire contenait une substance capable de provoquer de telles réactions, de les reproduire identiques à celles qui se produisent naturellement, on n'eut plus qu'un but : isoler cette substance. Nous verrons les diverses étapes qui préludèrent à cette découverte.

Mais déjà de nombreux chercheurs utilisèrent ses effets si particuliers pour la caractériser et même la mesurer. C'est sur de tels principes que fut établie notre méthode de dosage. Nous avons même devant le développement immuable et si précis d'un cycle vaginal, apprécié le taux de l'hormone en fonction de l'intensité des réactions observées. Nous étudierons plus loin en détail les particularités inhérentes aux modalités d'appréciation.

CHAPITRE II.

NATURE CHIMIQUE DE LA FOLLICULINE

L'hormone ovarienne est la dihydrofolliculine.

Elle fut découverte en 1934 par DOISY et Mc CORQUODALE.

Les étapes de son isolement chimique sont les suivantes. En 1927 ZONDECK mit en évidence la propriété oestrogène de l'urine de femme enceinte, puis de celle de jument gravide. En août 1929, DOISY, VELER et THAYLER montrèrent au Congrès International de Physiologie de Boston les premiers cristaux de folliculine pure.

BUTENANDT, LAQUEUR et DINGEMANSSE, presque simultanément, décrivirent ses propriétés, confirmées peu après par DOISY et ses collaborateurs. Quelques mois plus tard, MARRIAN isola une seconde hormone oestrogène à partir de l'urine de femme gravide, l'hydrate de folliculine.

En 1933, André GIRARD a extrait de 6 tonnes d'urine de femme enceinte 0 gr. 36 d'oestrone ou folliculine proprement dite et 3 grammes de la substance isolée par MARRIAN.

Signalons enfin les tentatives de synthèses entreprises ces dernières années par COOK et DODDS. L'isolement de deux corps de formule très simple, le stilbène et le tolane et la parenté qui existe entre les principes oestrogènes et cancérigènes.

La *dihydrofolliculine* ou *oestradiol* a pour formule $C^{18}H^{24}O^2$ les autres corps oestrogènes ne seraient que des formes d'élimination de l'hormone ovarienne. Parmi eux on connaît :

L'*oestrone* de formule $C^{18}H^{22}O^2$ encore appelé *theelin*, *ceto-hydroxyoestrine*, *follicolone*.

Le corps de MARRIAN ou *oestratriol*, Hydrate de folliculine, de formule $C^{18}H^{24}O^3$.

L'équiline et l'hippuline de formule $C^{15}H^{20}O^2$ et l'équilénine $C^{18}H^{18}O^2$ corps extraits uniquement de l'urine de jument et dont nous ne parlerons pas.

1°) L'OESTRADIOL peut être extrait de l'ovaire. Il a été extrait aussi de l'urine de jument gravide, il peut provoquer l'oestrus chez la souris à la dose de 0 γ 05.

Il cristallise en aiguilles blanches. Après cristallisation dans l'alcool dilué, le produit renferme soit 1/2 molécule d'eau de cristallisation, soit 1/2 molécule d'alcool de cristallisation. Il est très peu soluble dans l'eau (4 milligrammes par litre) soluble dans l'alcool à 99° (28 grammes par litre).

Chimiquement c'est à la fois un phénol et un alcool qui donne des monoesters de la fonction phénol et des diesters ainsi que des esthers-oxydes. Il donne par benzylation en solution sodique un *monobenzoate* (Benzoate de dihydrofolliculine) qui fond à $+ 190^\circ$. (Activité physiologique : 12.500 u. s.) et en solution pyridinique un dibenzoate qui fond à $169^\circ 5-170^\circ 5$. Il donne des réactions colorées dues à la présence de la fonction phénolique ou de noyaux aromatiques. Ces réactions ne sont pas encore utilisables pour l'identification ou le titrage de l'hormone.

2°) L'OESTRONE qui produit l'oestrus chez la souris à la dose moyenne de 0 γ 1 est extraite des ovaires, de l'urine de femmes enceintes, de l'urine d'étalon, de l'urine de jument gravide, de la noix de palmiste. Elle contient une fonction cétone, une fonction phénol et donne assez facilement les réactions du groupe carboxyle. Point de fusion 256° . Elle cristallise soit dans le système monocyclique, soit dans le système orthorhombique. Peu soluble dans l'eau (2 milligrammes par litre), dans l'huile d'olive (2 gr. p. 1000) dans l'éther de pétrole, le sulfure de carbone, le tétrachlorure de carbone. Elle est plus soluble dans l'acétate d'éthyle, l'éther, l'acétone (3,3 p. 100 à 15°), la benzine, l'alcool éthylique à 90° et très soluble dans la pyridine.

Elle donne un dérivé : le *benzoate de folliculine* : substance blanche qui cristallise en grandes aiguilles prismatiques, qui

fond à 218°5-221°. Il est moins soluble dans l'alcool que la folliculine, mais plus soluble dans le benzène.

3° L'HYDRATE DE FOLLICULINE OU CORPS DE MARRIAN a été extrait de l'urine de femme enceinte, du placenta humain, du chaton de saule. Il fond à 273°, cristallise dans le système monocyclique. Est soluble dans la pyridine, l'acétone, les alcalis faibles. Insoluble dans le chloroforme, le benzène, l'éther. Activité physiologique : 72.200 u. s. par milligramme.

On a tenté de reproduire par synthèse les corps oestrogènes cliniquement connus. Lorsqu'on les a obtenus, leur activité n'a pas dépassé celle des substances extractives. Par contre on a trouvé d'autres principes possédant un pouvoir oestrogène. Citons parmi les dérivés du phénanthrène :

Le 1-ceto-12-3,4 tétrahydrophenanthrène, parmi les dérivés du di-benzanthracène le di. n. propyl dibenzanthracène di-ol.

DODDS prépara des dérivés oestrogènes de structure extrêmement simple et d'activité très grande : le 4. 4. dihydroxydiphényl, le 4-4' dihydroxystilbène, le é. 4' dihydroxytolane. Le plus remarquable de ces corps serait le paraprophyène phénol dérivé de l'anéthol ou de l'éther méthylique.

La connaissance de la multiplicité de ces substances pseudo-hormonales a pu faire dire à certains qu'il n'existait pas d'hormones. Mais il est possible, comme le prétend DODDS que la molécule de folliculine se simplifie dans l'organisme par des transformations chimiques capables de donner naissance à un des corps du type précédent.

L'ergostérol, le néoergostérol, la vitamine D à la dose de 100 milligrammes, possèdent aussi l'effet oestral.

Activité comparée des diverses substances œstrogènes.

La rapidité et l'intensité de l'action oestrogène sont fonction de la rapidité avec laquelle la folliculine est libérée. Le monoacétate est aussi actif que la folliculine. L'oxime exerce une faible action. Le benzoate a une action plus prolongée et une dose de 10.000 u. s. administrée en une fois par voie intra-

musculaire exerce chez la femme une action comparable à la même dose d'oestrone administrée en deux fois. L'action de cette dernière est pourtant un peu plus prolongée. La dihydrofolliculine agit mieux par injections fractionnées en solution aqueuse, qu'en injection unique en solution huileuse.

Elle est dix fois plus active comme agent de l'oestrus que l'oestrone, le diacétate de dihydrofolliculine 4 fois moins. Le monobenzoate deux fois moins. Le dibenzoate est inactif, mais le monobenzoate et le diacétate ont à peu près la même activité que la folliculine proprement dite. L'oestrone est deux fois plus actif que l'hydrate de folliculine.

La dihydrofolliculine, son monobenzoate et son diacétate sont de 4 à 7 fois plus actifs sur les fibres lisses que l'oestrone.

Folliculine et autres hormones sexuelles.

L'hormone du corps jaune a été obtenue à partir du pregnandiol et du stigmaterol. Sa formule est $C^{21} H^{30} O^2$, celle de l'hormone mâle $C^{19} H^{30} O^2$.

L'hormone mâle a été extraite des extraits urinaires par KOCH, LAQUEUR, RUZICKA, BUTENANDT. Elle contient une fonction cétone et un hydroxyle, l'androstérone. La testostérone isolée du testicule est dix fois plus active. Elle n'a aucune action oestrogène à la dose de 1 à 10 mgrs sur la souris ovariectomisée.

Soulignons la similitude de structure entre l'hormone mâle et la folliculine toutes deux oxycétones tétracycliques non saturées. D'autre part certains faits paraissent renforcer ces analogies : l'hormone mâle a été retrouvée dans l'urine de femme normale ou en gestation. L'urine de femme ovariectomisée n'en contient pas. On a retrouvé la masculine dans l'ovaire, le corps jaune. Certains extraits testiculaires possèdent le pouvoir oestrogène et l'urine d'homme donne des extraits oestrogènes.

Nous dirons quelques mots des analogies entre les substances *cancérigènes* et la *folliculine*. En 1933, COOK envisagea que les substances oestrogènes et les principes cancérogènes

pouvaient avoir une origine commune à partir du cholestérol. Quelques substances cancérigènes ont des propriétés oestrogènes ainsi qu'une action sur le plumage du chapon. Tous les principes cancérigènes ne sont pas oestrogènes et tous les principes oestrogènes ne sont pas cancérigènes. On ne peut donc pas parler de parallélisme entre les propriétés cancérigènes et oestrogènes et les analogies entre ces corps ne sont que superficielles. Les analogies de structure des diverses hormones entre elles ont fait supposer à certains auteurs une origine commune à partir du cholestérol. Une série de transformations permettrait d'y aboutir. Mais la réalité de cette origine n'a été nullement démontrée par l'expérience directe. Il est à souligner à cet effet que la testostérone principe extrait du testicule est 10 fois plus active que l'androstérone extraite de l'urine et que la folliculine ovarienne est représentée par une substance plus active que la folliculine urinaire.

CHAPITRE III.

LES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DU TAUX DE LA FOLLICULINE. LE CYCLE MENSTRUEL

La folliculine sanguine subit des variations au cours du cycle menstruel qui nous paraissent présenter un double intérêt. D'abord *un intérêt théorique* : les recherches entreprises par différents chercheurs sont arrivées à des résultats dont la concordance a pu ne pas être parfaite mais qui toutes mentionnent un profil identique. Nous nous sommes arrêtés à des données moyennes qui nous paraissent correspondre le mieux à l'immense majorité des cas. *Un intérêt pratique* : Il est en effet utile de connaître le moment le meilleur pour faire un prélèvement sanguin si l'on soupçonne cliniquement une hyper ou une hypo-production d'hormone ovarienne. Nous envisagerons tous les phénomènes qui accompagnent le rythme de sa production et dans quelle mesure ils en dépendent de même que les modalités concomitantes de l'élimination de l'hormone.

FRANK constata que le taux de la folliculine sanguine pendant les deux premières semaines du cycle menstruel est trop faible pour que l'extrait de 40 cc. de sang donne une réaction oetrale positive. Il trouva des chiffres de 25 à 50 u. s. sept jours avant les règles.

ARCIERI observe que le taux s'élève du 11^e au 15^e jour après la fin des règles, que le maximum est atteint la veille de leur apparition, et qu'il s'abaisse après leur établissement.

MAYER et GOLDSTEIN trouvent dans la deuxième semaine des règles, une élévation dans 85 p. 100 de leurs essais et dans 16

p. 100 des cas une réponse positive durant les trois premières semaines.

Pour SIEBKE, HIRSCH la folliculine devient décelable dans le sang (25 u. s.) à partir du 12^e jour du cycle, le maximum, 100 à 200 u. s. étant atteint le 26^e jour.

FRANK et GOLDBERGER, ayant amélioré leur technique trouvent des résultats analogues mais un peu plus élevés. Soit 25 U. R., 7 jours après le début des règles, et jusqu'au 14^e jour 30 U. R., du 18^e jour au 21^e jour 50 à 100 U. R.

SIMONNET confirme ces résultats et dit que pratiquement le dosage fait avec l'extrait de 30 à 40 cc. de sang doit donner un résultat négatif durant les 15 premiers jours du cycle et positif durant la dernière semaine.

Il propose le schéma suivant : (fig. 1).

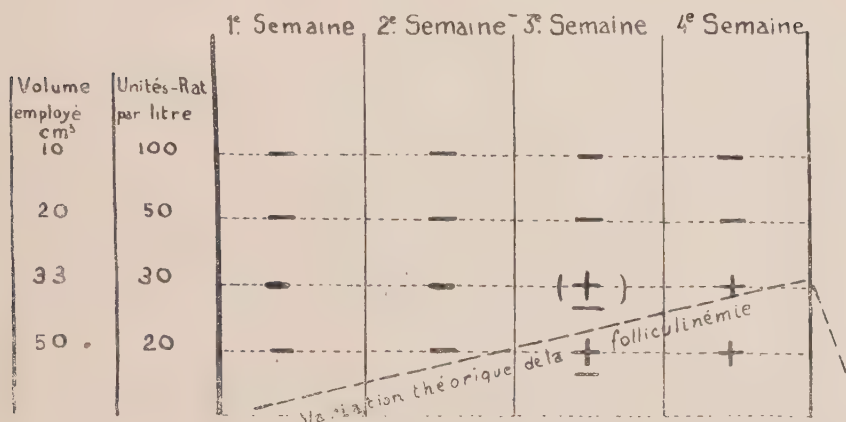


FIGURE N° 1.

Evolution de la folliculinémie au cours du cycle menstruel normal.

Pour la première semaine du cycle on doit trouver normalement des doses inférieures à 10 unités; pour la 2^e semaine des doses comprises entre environ 10 et 20 unités; pour la 3^e semaine, entre 20 et 25 u. R. et pour la 4^e, entre 25 et 30 u. R. (Les doses indiquées correspondent à 1 litre de sang).

Cette courbe de variations nous l'avons adoptée et elle nous a servi de barème pour apprécier nos résultats.

A) CYCLE UTERIN.

A ces divers taux de folliculine sanguine correspond des modifications profondes de la muqueuse endométriale. Elles ont paru tellement caractéristiques à certains auteurs (NOVAK, VARANGOT) qu'ils les ont considérées comme des tests permettant d'évaluer le taux de l'hormone circulante.

Modifications de la muqueuse endométriale sous l'influence de la folliculine.

1°) PÉRIODE DE PROLIFÉRATION.

Jusqu'au 15^e jour environ du cycle menstruel, date moyenne à laquelle se produit l'ovulation, l'hormone folliculaire a une action directe et isolée sur la muqueuse utérine. Après sa réparation qui est achevée vers le 6^e jour, la muqueuse proliifère : au 12^e jour elle a une épaisseur 4 à 5 fois plus grande que la muqueuse basale, les tubes glandulaires deviennent très longs. Ils sont réguliers, droits et parallèles les uns aux autres mais ne secrètent pas encore.

WERNER et COLLIER ont étudié avec soin plusieurs femmes ovariectomisées avec conservation de l'utérus et qui reçurent des injections de folliculine. L'épaisseur de l'endomètre, disent-ils diminue chez les femmes ovariectomisées. Les glandes sont rares et courtes, le stroma est lâche, fibrillaire, à cellules fusiformes. Après traitement, on voit une hyperplasie avec quelquefois redifférenciation du stroma ainsi que de l'épithélium. La congestion est intense avec déformation de vaisseaux à parois minces. La forme des glandes est atypique comme dans l'hyperplasie endométriale.

Mais on ne constate pas les modifications prémenstruelles de la muqueuse. Son épaisseur reste inférieure à ce qu'elle est

au cours du prémenstruum. L'hémorragie qui survient n'est pas une menstruation vraie.

2°) PÉRIODE PRÉGRAVIDIQUE.

Influence de l'hormone lutéinique. Le follicule qui prolifère se rompt, l'ovule mis en liberté descend dans la trompe, pendant ce temps *l'hormone lutéinique* secrétée par le corps jaune prépare la muqueuse à la nidation de l'œuf. Les cellules glandulaires deviennent cylindriques et ciliées, les invaginations glandulaires forment des canalicules perpendiculaires à la surface de la muqueuse. Elles sécrètent une substance hyaline peu abondante. Ces modifications vont en s'accroissant, les cellules glandulaires perdent bientôt leurs cils. Les glandes deviennent plus volumineuses, plus sinueuses, prenant l'aspect « de dentelle ». Le tissu conjonctif est infiltré d'œdème. La muqueuse se remplit de glycogène, de graisse d'enclaves albumineuses. Au cas où l'ovule est fécondé, donc s'il y a nidation de l'œuf, l'utérus subit les modifications de la grossesse. En cas d'absence de nidation la menstruation se produit au 28^e jour du cycle. L'hyperplasie congestive de la muqueuse s'arrête. Toute la couche superficielle s'élimine. L'hémorragie se fait par diapédèse et par ruptures vasculaires.

Quel a été le rôle respectif des deux hormones dans cette deuxième phase ? Nous savons que la quantité d'hormone folliculaire augmente progressivement depuis la fin des règles jusqu'au moment où l'hémorragie menstruelle se produit. La chute brusque du taux de la folliculine est pour ALLEN le facteur déterminant de son apparition. C'est là une opinion couramment admise et expérimentalement vérifiée très souvent. Quant à l'hormone lutéinique son activité cesse avec la disparition du corps jaune. Il y a donc après mise en liberté de l'ovule une action synchrone des deux hormones. Quel est le sens de cette action ? Y a-t-il antagonisme ou synergie entre les actions folliculaire et lutéinique ? Les avis sont jusqu'ici partagés.

COURRIER en 1934 a montré qu'en présence d'un corps jaune

actif l'injection d'hormone folliculaire est capable d'interrompre les modifications histologiques propres à la phase lutéinique. On a prétendu que l'hormone du corps jaune empêchait les manifestations vaginales de l'oestrus et déterminait à doses convenables un état de mucification analogue à celui de la gestation. Certains prétendent que le principe antagoniste de l'hormone oestrogène serait différent de la lutéine. Mais c'est un fait, qu'à des doses convenables la folliculine empêche la nidation de l'œuf en prévenant les manifestations glandulaires de la phase lutéinique, et qu'administrée au cours de la gestation elle peut provoquer l'avortement. Les actions des deux hormones au cours du cycle paraissent pourtant se compléter et un degré de folliculinisation préalable de l'utérus est nécessaire pour obtenir les modifications histologiques de la phase pré-menstruelle.

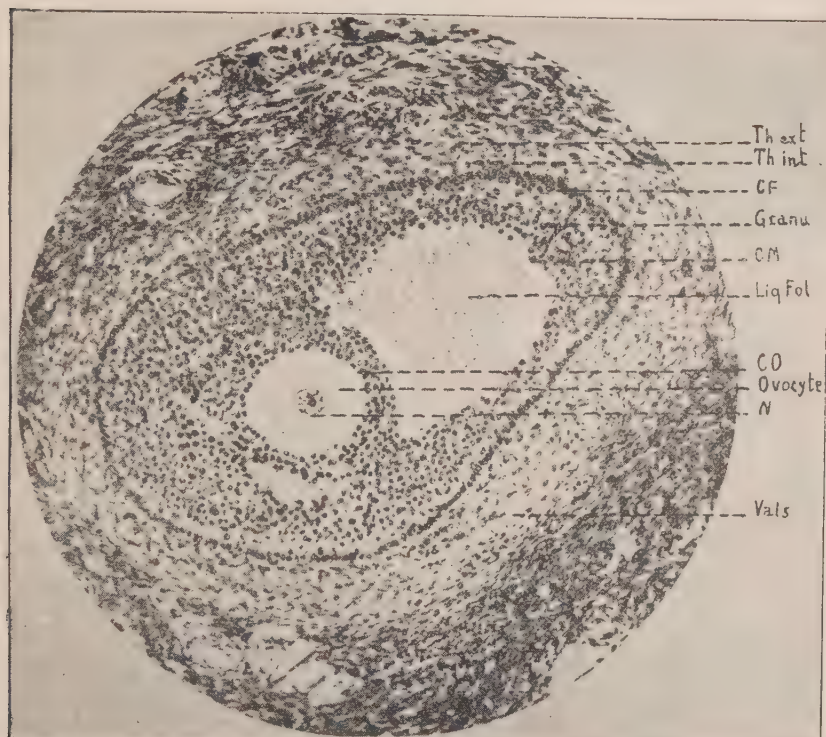
On a soutenu aussi que la lutéine avait une action freinatrice sur la production de folliculine au cours du cycle menstruel. *Les contrôles par les dosages de folliculine en série que nous avons effectués au cours d'une thérapeutique par l'extrait de corps jaune nous permettent de dire que l'antagonisme hormonal existe.* Est-ce par une neutralisation chimique, antagonisme du niveau des récepteurs ou des organes sécréteurs, accroissement de la perméabilité rénale, réaction hypophy-saire. Il est encore difficile de le dire.

B) CYCLE OVARIEN :

Au moment de la puberté l'évolution des follicules est complète. La rupture et l'ovulation ont lieu. Cette évolution se produit selon un mode identique : Il y a d'abord multiplication des cellules folliculaires qui prolifèrent autour de l'ovocyte constituant la granulosa. Le stroma conjonctif ovarien forme la thèque folliculaire, puis les cellules de la granulosa se multiplient et forment la cavité folliculaire. On note à ce stade (voir figure 2) 1) L'ovocyte; 2) La granulosa entourant l'ovocyte et formant la cavité folliculaire; 3) la membrane

de l'assise périphérique de la granulosa; 4) la thèque folliculaire comprenant la thèque interne et la thèque externe. Celle-ci forme la paroi externe du follicule ovarien.

Toutes les modifications que subit le follicule sont commandées par les hormones gonadotropes hypophysaires. La go-



d'après Varangot.

FIGURE N° 2.

Th. ext. : *thèque externe*; Th. int. : *thèque interne*; C. F. : *couronne folliculaire*. Cellules de l'assise périphérique de la granulosa; Granu : *granulosa* (épithélium avasculaire) délimitée par l'accolade entre C. F. et C. M.; C. M. : *couronne marginale*, cellules bordant la cavité folliculaire; Liq. Foll. : *liquide folliculaire*; C. O. : *couronne ovocytaire*, cellules granuleuses qui forment l'assise au contact de l'ovocyte; Ovocyte : *cytoplasme ovocytaire*; N. : *noyau de l'ovocyte*; Vais. : *vaisseaux de la thèque*. (D'après VARANGOT).

nado-stimuline A règle son accroissement, stimule la sécrétion folliculaire dont le taux sanguin s'accroît progressivement. Vers le milieu du cycle se produit la rupture du follicule, à ce moment c'est une autre hormone qui est mise en jeu, la gona-

dostimuline B ou hormone lutéinisante qui provoque la formation du corps jaune. On admet qu'il existe un balancement hypophysoovarien, que les hormones ovariennes deviennent inhibitrices de la sécrétion hypophysaire au fur et à mesure de leur accroissement quantitatif. Inversement une production basse d'hormone ovarienne entraînerait une hyperproduction des hormones hypophysaires. Ainsi au moment de la menstruation le taux de l'hormone folliculaire tombe à zéro. L'hormone de maturation folliculaire est sécrétée en quantité élevée, du même fait, le taux d'hormone folliculaire s'accroît et modère la sécrétion de la gonadostimuline A. A ce moment entre en jeu l'hormone lutéinisante qui accroît la production lutéinique qui à son tour freine l'action de la gonadostimuline B, la gonadostimuline A est sécrétée à son tour et le cycle recommence jusqu'à la menstruation suivante.

Il est évident que cette théorie classique laisse dans l'ombre l'explication du phénomène de l'ovulation. MORICARD émet à cet effet l'hypothèse séduisante de l'existence d'un complexe hormonal qu'il appelle **mitosine gamétotrope** provoquant à la fois le développement folliculaire, la mitose de maturation de l'ovocyte, la formation du corps jaune; il n'attribue aucune spécificité d'origine à ce complexe. Il aurait constaté sa présence dans les extraits aqueux et alcalins d'hypophyse antérieure de bœuf et de l'urine de femme enceinte. La mitose réductionnelle aurait lieu en même temps que la formation du corps jaune et dans cette action la mitosine gamétotrope, agirait de concert avec la folliculine ou **proliférine sexuelle femelle** contenue dans le follicule de GRAAF : Cette sécrétion ne constituant que la partie exocrine de la sécrétion folliculaire. Les avis sont extrêmement divergents sur tous ces points, mais nous rapportons fidèlement les diverses hypothèses émises car nous pensons que chacune garde en elle sa part de vérité.

Elimination de la folliculine.

Nous avons vu comment se modifiait dans le sang la production de la folliculine. Nous savons à quelles influences diverses elle est soumise et comment son accroissement de taux progressif est en partie la résultante de facteurs hormonaux s'exerçant dans divers sens stimulateurs ou freinateurs, antagonistes ou synergiques. Nous serions incomplets si nous négligions un facteur à qui certains auteurs ont dévolu une place spéciale dans genèse des troubles d'hyper ou d'hypofolliculinémie, le facteur rénal. A l'état normal la folliculinurie obéit à des fluctuations particulières. LOEWE et LANGE notent une faible augmentation du taux d'élimination vers l'intermestrum. BRANDWEIN pense que le mode d'élimination uniforme est rare (5 p. 100 des cas qu'il a étudiés), que le plus fréquemment on observe un taux maximum (160 u. S ou 50-80 u. R) du 10^e au 16^e jour; ou du 14^e au 16^e jour ou du 17^e au 18^e jour. Dans ces cas on observe un minimum (10 u. S et moins) un peu après et un peu avant les règles. Il existerait un autre mode d'élimination avec 2 ou plusieurs maxima, ce qui représente une tendance progressive de l'élimination continue de folliculine caractérisant certains états pathologiques. La présence de 2 maxima (à 40 à 80 u. R) se rencontre dans 15 % des cas. Le maximum intermédiaire étant de 5-u. R. Ils peuvent exister au début et à la fin du cycle ou au milieu et à la fin. Dans les cas avec trois poussées d'élimination (10 % des cas) ils ont lieu vers le 8^e, le 16^e, le 21^e jour du cycle.

C) OVULATION :

L'élévation du taux de l'élimination folliculaire qui se situe vers le milieu du cycle menstruel correspond à la période de l'ovulation. Il est possible qu'il existe un rapport entre les deux phénomènes. Rappelons que l'éclatement du follicule libère du liquide folliculaire riche en hormone ovarienne. SIMONNET et BRANDWEIN ont tenté de décrire les signes qui permettent

cliniquement de déceler la période de l'ovulation. Ils soulignent la présence de *réactions locales* : la contractilité plus grande de l'utérus et son hypertrophie congestive qui peut conduire à l'hémorragie intermenstruelle : hémorragie d'abondance et de durée variable, pouvant simuler en tous points l'hémorragie menstruelle. Elle s'accompagne d'une sécrétion glaireuse, fluide, translucide due à l'action de la folliculine sur les glandes cervicales. D'une façon synchrone avec ces manifestations on note une réaction vaginale avec apparition de cellules épithéliales desquamées et cornées. On peut trouver aussi des *réactions générales* : l'hypertrophie mammaire, se caractérisant par du gonflement, des tiraillements, une sensation de pesanteur, des picotements au niveau du mamelon; la *douleur moyenne* apparaissant entre le 12^e et le 16^e jour, siégeant dans le petit bassin, pouvant irradier dans tout l'abdomen, les lombes et s'accompagner quelquefois de vomissements, d'arrêt des matières et des gaz.

Ces signes associés à des dosages d'hormones ont permis de situer la date de l'ovulation entre le 12^e et le 16^e jour après le début des règles,

CHAPITRE IV

SYNDROME CLINIQUE D'HYPERFOLLICULINEMIE

Nous venons de voir rapidement le rôle joué par l'hormone folliculaire en physiologie normale, nous allons examiner son rôle en physio-pathologie.

Le syndrome clinique concomittant à une présence dans le sang d'une quantité exagérée d'hormone folliculaire présente son maximum de netteté au cours des tumeurs de la granulosa. Nous donnons la description qu'en a faite VARANGOT dans sa thèse inaugurale. Nous l'envisagerons du point de vue expérimental. Nous essayerons enfin d'en retrouver les causes.

1°) Avant la puberté.

Chez la fillette impubère il apparaît à l'état de pureté et se traduit par un syndrome *de puberté précoce* : On voit en général apparaître chez une fillette de 7 ou 8 ans de véritables règles ou des ménorragies plus ou moins régulières, les poils du pubis se développer exagérément, les seins augmenter de volume. Le psychisme par ailleurs est influencé. L'enfant ne s'intéresse pas aux jeux de son âge, délaisse ses poupées pour au contraire avoir des préoccupations de coquetterie semblables à celles d'une adulte. L'intelligence est vive en général, les succès scolaires sont obtenus facilement, les remarques faites dépassent le niveau mental de cet âge, enfin soulignons l'intérêt que portent ces enfants à tout ce qui touche au sexe masculin. Nous y voyons là une première manifestation d'érotisme.

La radiographie du squelette montre l'accélération des processus d'ossification et parfois la soudure prématurée des épi-

physes. Il est fréquent chez la fillette d'observer des signes locaux ressortissant à une tumeur de la *granulosa*, c'est-à-dire augmentation du volume de l'abdomen en rapport avec la grosseur de la tumeur ovarienne.

2°) Après la puberté.

Chez les femmes en état d'activité sexuelle, les symptômes de l'hyperfolliculisme vont être différents et moins caractéristiques. Il sera nécessaire parfois de s'aider des recherches de laboratoire (Dosage de folliculine, recherche de l'hyperplasie de l'endomètre) pour la mettre en évidence.

Toutefois il est des signes de présomption : Les plus évidents sont les troubles du cycle menstruel. ZONDECK pense que l'hyperfolliculinémie est responsable non seulement des métrorragies mais encore des aménorrhées polyhormonales. En somme, on observe un bouleversement complet du cycle menstruel (hémorragies, métrorragies, aménorrhées). VARANGOT rapporte que sur 134 malades atteints d'un syndrome d'hyperfolliculinémie, 1 seulement avaient une menstruation normale, 12 des ménorragies, chez 15 autres le cycle menstruel n'excédait pas une semaine; 7 présentaient des métrorragies; 34 des hémorragies continues journalières; 16 des périodes d'irrégularité des règles précédant des périodes d'aménorrhée, dans 33 autres cas il y avait des aménorrhées longues (5 et 9 ans) suivies de ménorragies. Dans 13 autres cas une aménorrhée complète. Ces aménorrhées dite hyperhormonales sont dues à l'absence de cycle folliculinique sanguin, elles correspondent à une production presque permanente, uniforme de folliculine qui ne s'accumulerait pas dans le sang (diabète rénal folliculinique de Frank).

L'élévation prémenstruelle donne lieu à un phénomène décrit par Frank sous le nom de tension prémenstruelle. Ce sont des troubles éprouvés au cours des deux semaines qui précèdent la menstruation et qui consistent en troubles généraux, nerveux et vasculaires sans symptômes génitaux et qui disparaissent dès l'apparition des règles. Il trouve dans ces états une élévation du taux de l'hormone dans le sang correspondant à une faible élimination de l'hormone par le rein.

Dès 1932, SEGUY avait attiré l'attention sur le rôle joué par la folliculine dans l'apparition de certaines métrorragies.

3°) Au cours de la ménopause.

Entre 45 et 55 ans, le diagnostic clinique d'hyperfolliculinémie est presque toujours impossible —, étant donné qu'à cette époque, les troubles des règles sont fréquents. La notion d'aménorrhée polyhormonale complique d'ailleurs sérieusement le problème. Pour Cl. BECLÈRE, un signe irait à l'encontre d'un diagnostic d'hyperfolliculinémie, l'apparition de bouffées de chaleur. Il prétend que lorsqu'une femme a présenté des bouffées de chaleur, la sécrétion folliculaire est tarie. Retenons donc ce signe puisqu'il n'en existe pas d'autres.

4°) Après la ménopause.

Il est difficile d'établir d'une façon uniforme la date après laquelle la femme a passé la ménopause. On est obligé de se contenter d'approximations : on admet couramment comme dates extrêmes après laquelle la femme est ménopausée : 45 et 55 ans. Pour suspecter chez une femme un syndrome d'hyperfolliculinémie apparaissant après la ménopause, il est nécessaire que 5 ans d'aménorrhée soient constatés avant que tout symptôme clinique prenne quelque valeur.

Moins nets que chez la fillette impubère, les troubles sont encore caractéristiques. Notons l'effet bienfaisant sur l'état général de l'hyperfolliculinisme (seconde jeunesse). Mais les symptômes utérins causés par l'hyperplasie endométriale sont au premier plan : Citons en premier lieu les métrorragies à type d'hémorragies « capricieuses », sans rythme, profuses et inquiétantes par leur abondance. Quelquefois elles prennent une allure cyclique se reproduisant à intervalles réguliers. Elles s'accompagnent de tous les petits troubles du molimen cataménal. Quant à l'augmentation du volume des seins elle existe, mais elle est inconstante.

Si nous résumons les caractéristiques du syndrome d'hyperfolliculinémie chez la femme, nous voyons que chez la fillette

il se traduit par une puberté précoce, chez la femme en état d'activité sexuelle par des troubles menstruels et par des métrorragies après la ménopause.

Etude expérimentale. Données histologiques.

Pour que d'une étude expérimentale on puisse tirer des conclusions sûres, il est important d'être placé dans des conditions qui reproduisent de plus près celles qui préexistaient à l'éclosion des phénomènes pathologiques. Certains faits thérapeutiques rapportés nous paraissent correspondre le mieux à ces exigences. Ainsi chez la fillette impubère les injections de folliculine pratiquées dans le but de soigner une vulvo-vaginite gonococcique ont pu déterminer l'apparition de quelques éléments du syndrome de puberté précoce comme le développement du mamelon, de l'aréole, des tubercules de Montgomery, la croissance des poils pubiens. Rappelons que chez les femmes castrées, l'injection de doses considérables de folliculine (75 à 100 mgs d'hormone cristallisée) pratiquée dans un intervalle de temps assez court : 15 jours à 2 mois, provoque la disparition de l'atrophie de castration des récepteurs folliculiniques : petites lèvres, vagin en même temps qu'une prolifération de l'endomètre avec image typique d'hyperplasie glandulo-kystique. Ici les conditions de l'expérience sont moins bonnes que dans les cas précédents puisqu'on doit tenir compte de la suppression de toutes les fonctions ovariennes. On a insisté sur la valeur de cette hyperplasie comme élément de diagnostic de l'hyperfolliculinémie (VARANGOT). On rappelle à cet effet la production d'hémorragies de type menstruel survenant en dehors de l'ovulation (menstruations anovulaires ou folliculiniques).

La réalité de ce phénomène n'est plus contestée par personne et correspond bien à tout ce que l'on sait de l'influence de l'hormone folliculaire sur la muqueuse utérine. JEFFCOATE, MAZER et ZISERMANN trouvent dans 58.5 % des cas de stérilité fonctionnelle des cycles anovulaires, même chez la femme régulièrement menstruée. NOVAK pense que les menstruations anovulaires sont plus fréquentes que les menstruations normales. Ceci ex-

pliquerait les cas de stérilité chez les femmes régulièrement menstruées. Citons à l'appui de ces conceptions, diverses preuves expérimentales : KOLLIKER cite des cas de femmes décédées en période de règles qui n'avaient pas de corps jaune. LAWSON trouve au cours de 49 interventions faites en période de règles, 9 fois seulement un follicule mûr. Chez l'animal en particulier les singes menstres les mêmes constatations ont été faites.

Cette hyperplasie n'a pas les mêmes caractéristiques que celle qui se produit au cours du cycle menstruel normal. L'hyperthrophie de la muqueuse est moins marquée, les glandes sont courtes et moins développées. L'hémorragie est minime, la perte de muqueuse peu abondante.

VARANGOT considère cette hyperplasie comme le test le plus fidèle, le plus sensible de l'existence des quantités élevées d'hormone folliculaire. Il pratique après NOVAK, l'exploration cytologique de la muqueuse au moyen d'une biopsie pratiquée à l'aide d'une canule à aspiration permettant directement et sans dilatation du col de prélever des fragments de muqueuse d'un volume suffisant pour en faire l'examen histologique (exploration cyto-hormonale : MORICARD). Citons enfin la théorie qui tend à faire rentrer dans l'orbite des lésions de l'hyperfolliculinémie, les fibromyomes utérins et l'endométriase.

Tout ceci tend donc bien à affermir la valeur diagnostique de l'**hémorragie utérine**.

CAUSES DE L'HYPERFOLLICULINÉMIE.

Toutes les causes provoquant la sécrétion exagérée d'hormone folliculaire ne sont pas encore connues. Parmi les lésions ovariennes non individualisables cliniquement, citons : 1°) les *kystes folliculaires*, SCHROEDER montra les rapports qui unissaient les kystes folliculaires et l'apparition de la métropathie hémorragique : la formation de corps jaune est indécélable, les follicules sont transformés en poches kystiques dont le liquide renferme de grandes quantités d'hormone folliculaire. Leur pathogénie n'est pas encore élucidée, peut-être relèvent-ils d'une cause hormonale hypophysaire; 2°) les *tumeurs du parenchyme*

folliculaire (tumeurs de la granulosa et de la thèque interne de l'ovaire). Ici l'hyperproduction d'hormone est sous la dépendance de l'hypersecretion néoplasique endocrinienne (activité endocrinienne des néoplasmes). Signalons l'extrême rareté des tumeurs de la thèque interne; 3°) dans certains cas, on ne note pas de lésions de l'ovaire et pourtant les faits cliniques, histologiques et humoraux permettent de conclure à un état d'hyperfolliculinémie. L'hypothèse d'un *trouble fonctionnel* ovarien dû à l'absence d'ovulation, de formation de corps jaunes, avec persistance des follicules sécrétant avec continuité de la folliculine, mérite d'être soulevée. Reste l'hypothèse d'une élévation du seuil rénal que FRANK invoque pour étudier les troubles de la *tension prémenstruelle*.

Quant aux cas d'hyperfolliculinémie survenant après la ménopause et chez la femme ovariectomisée où les causes de production possible de folliculine, régime alimentaire, existence d'ovaires surnuméraires et résidus ovariens, sont éliminées, ils doivent être expliqués différemment que par la théorie du trouble fonctionnel ovarien. Il faut faire appel pour ces cas d'une rareté extrême à l'hypothèse soutenue par SEGUY d'une production folliculinique indépendante de l'ovaire et ayant pour origine commune le cholestérol ou les substances qui s'éliminent sous la forme de cholestérol. Elle s'appuie sur la présence chez le mâle de folliculine et chez les femmes de masculine, toutes deux formes de transition, sous produits ou témoins. La folliculine serait un principe banal répandu dans tous les organismes et en particulier dans ceux qui présentent un grand nombre de mitoses. Chez la femelle elle serait éliminée sous la forme de lutéine, de folliculine, ou de produits voisins.

Cette théorie, qui permet d'expliquer des faits dont la pathogénie n'est que soupçonnée et que les moyens d'investigation actuels cliniques et expérimentaux n'ont pu élucider, mériterait d'être démontrée.

CHAPITRE V

SYNDROME CLINIQUE D'HYPOFOLLICULINEMIE

Nous envisagerons maintenant d'une façon analogue les désordres causés par la suppression ou l'hyposecrétion d'hormone folliculaire aux trois périodes de l'évolution du cycle génital, avant la puberté, après la puberté jusqu'à la ménopause, à la ménopause.

A) TROUBLES DE LA VIE GENITALE

I. Avant la puberté.

Bien que normalement il n'y ait pas de production de folliculine à ce stade, les troubles du fonctionnement ovarien se traduisent par un retard à l'établissement de la puberté avec conservation tardive du type morphologique pré-pubéral. Cette puberté tardive peut être provoquée soit par inertie ovarienne secondaire à un défaut de stimulation hypophysaire, soit par un infantilisme ovarien primitif lié à une aplasie de l'ovaire.

II. Après la puberté.

Les désordres causés se traduiront au premier chef par des troubles de la menstruation. Toutes ces manifestations ont été rapportées à leur cause à la suite de constatations thérapeutiques. On trouvera :

a) *des aménorrhées primitives avec hypoplasie génitale* où l'administration de doses élevées de folliculine fait apparaître une hémorragie utérine et la plupart du temps provoque un accroissement de volume de l'utérus (KAUFMAN). JANSON obtient

les mêmes résultats dans ces cas. LOESER fait les mêmes constatations chez 2 femmes présentant des signes nets d'infantilisme génital.

b) *Aménorrhées primitives sans hypoplasie génitale*, où on a noté le retour de la menstruation après administration de folliculine (KAUFMANN) associée à la lutéine.

c) *Aménorrhées secondaires* :

1°) à la castration chirurgicale :

Le type en est l'aménorrhée par ovariectomie. L'ovariectomie en effet engendre la suppression de l'hormone folliculaire, la perturbation du balancement hypophyso-ovarien, c'est-à-dire la disparition de l'action freinatrice de l'hormone ovarienne sur l'antéhypophyse. Les troubles de carences folliculaire ne sont pas purs puisqu'il s'y mêle des troubles d'origine hypophysaire. Signalons l'amélioration de l'atrophie de castration par l'administration d'hormone ovarienne.

2°) à la radiographie.

L'action des agents physiques sur le tissu ovarien est aveugle et les constatations qu'on peut faire plus sujettes à caution. En effet la destruction des follicules n'est pas toujours complète. On constate parfois une ébauche de cycle menstruel. Lorsqu'il n'y en a pas, on peut homologuer ces aménorrhées aux aménorrhées de castration.

d) *Aménorrhées des hyperthyroïdiens* : elles sont sous la dépendance des deux sécrétions : thyroïdienne et ovarienne.

e) *Aménorrhées dites fonctionnelles* : ZONDECK en décrit 3 groupes : des aménorrhées prolanogènes par insuffisance hypophysaire, des aménorrhées folliculinogènes ou hypohormonales, des aménorrhées progestinogènes par hyperproduction lutéinique.

On voit donc la multiplicité des formes d'aménorrhée. Elles ne proviennent pas toutes en effet d'une insuffisance de la sécrétion folliculaire. Et de plus toute insuffisance ovarienne est souvent sous la dépendance d'une autre perturbation glandulaire. Il serait vain de vouloir traiter toutes les aménorrhées

par administration de folliculine. Son emploi est en particulier expressément contre-indiqué, dans les tumeurs solides ou kystiques, bénignes ou malignes, l'ovarite sclérokystique, la congestion ovarienne, la tuberculose annexielle, la salpingo-ovarite, la thrombo-phlébite utéro-ovarienne post-opératoire, les lésions utérines inflammatoires, incomplètement guéries. Il est bon de penser que l'hypofolliculinémie n'est qu'un élément d'un syndrome plus vaste, et qu'une cause fortuite, régime insuffisant, excès sportifs, anorexie, peut déclencher l'aménorrhée.

Il existe d'autres formes de troubles de la menstruation où l'on est peut-être en droit de soupçonner une insuffisance de la sécrétion folliculinique. Citons :

1°) *l'hypoménorrhée* : il est en effet généralement admis que le taux de la folliculine exerce une influence sur la quantité de sang éliminée, la durée des règles;

2°) *l'oligoménorrhée* : on admet aussi que cette hormone exerce une influence sur la durée du cycle menstruel;

3°) *la dysménorrhée* : les avis sont partagés sur le rôle joué dans ce cas par la folliculine. Pour les uns elle serait due à un excès de folliculine qui accroîtrait la motilité utérine et interviendrait dans la douleur, pour d'autres c'est au contraire sa carence qui serait responsable des lésions dégénératives du plexus de FRANCKENHAUSER. Le traitement ne vient pas plus trancher la question. Les résultats sont assez discordants.

4°) *Polyménorrhées, ménorragies, métrorragies* : Il peut paraître étonnant de trouver ici décrits des troubles qui figurent au tableau de l'hyperfolliculinémie. En réalité, certains auteurs, ZONDECK, KOUSTANINOF ont obtenu des améliorations dans certains cas par des injections intraveineuses de folliculine. Il faut alors les expliquer par la théorie d'ALLEN et admettre qu'elles sont provoquées par des chutes brutales du taux de la folliculine circulante. Cliniquement le diagnostic est absolument impossible.

Les troubles qui accompagnent les règles, *migraine menstruelle, conjonctivite cataméniale, hyperémie conjonctivale*

n'ont pas encore reçu de solution pathogénique. On a pourtant souligné les bons effets du traitement ovarien.

Il semble aussi que l'insuffisance de l'hormone folliculaire soit responsable de quelques *affections de la glande mammaire* : les états de lactation préménopausique s'accompagnant de nodules fibreux, la maladie sclérokystique de RECLUS.

III. Au moment de la ménopause.

On sait depuis ZONDECK que tous les troubles qui accompagnent la ménopause ne sont pas en rapport avec une insuffisance folliculinique. Il y en a certains pourtant qui paraissent plus spécialement en dépendre; entre autres : *les troubles vaso-moteurs, les bouffées de chaleur, les sueurs profuses, la nervosité, l'insomnie, les douleurs mammaires, précordiales, l'hypertension artérielle*. COHN pense que l'épuisement ovarien s'annonce par la diminution de l'activité physique avec fatigabilité et irritabilité. Nous ne ferons que citer tous les troubles apparaissant à cette période de la vie et qu'on lui a rattaché : *l'acrocyanose, certaines vulvites, l'acné ménopausique, les troubles articulaires, les troubles de l'audition*. Quant aux troubles psychiques, nous les examinerons plus en détail.

B) AUTRES TROUBLES

Rappelons l'influence favorable des injections de folliculine dans certaines *affections d'origine endocrinienne* : diabète insipide et le diabète sucré; dans certains *troubles articulaires et osseux* : arthrite rhumatoïde, ostéoporose biépiphysaire, formes anciennes de rhumatisme de la ménopause, les *affections du sang* : hémophilie, anémie pernicieuse; les *affections dermatologiques* : impétigo herpétiforme, acné juvénile et acné de la ménopause, eczéma et en particulier les eczémas récidivants, dermatoses eczématiformes cataméniales; eczéma psoriasiforme, hypertrichose, alopécie, prurit vulvaire, kraurosis de la vulve, sclérodermie; les *affections oculaires* : la rétinite pigmentaire.

Il ressort de ces multiples constatations cliniques, qu'il n'existe pas à proprement parler un syndrome d'hyper ou d'hypofolliculinémie, mais des manifestations pathologiques variées et diverses sans caractéristique propre, s'accompagnant de troubles de la sécrétion folliculaire. Par surcroît il semble que des preuves sûres de l'origine folliculinique des affections décrites n'ont pas été données dans tous les cas et que les moyens qui ont contribué à les individualiser avaient souvent peu de valeur. Rarement un contrôle direct et sûr les a suffisamment étayées.

Cette incertitude accompagnant tout essai diagnostique en ce domaine est donc explicable, d'une part par le polymorphisme de toutes ces manifestations, d'autre part par les inconnues qu'on sait subsister encore. Aussi en l'absence de critères bien définis, un diagnostic d'hyper ou d'hypofolliculinémie ne saurait se poser sans la mise en œuvre de tous les moyens qui sont à notre disposition : constatations cliniques, contrôle anatomo-pathologique, recherches biologiques (dosage d'hormone).

CHAPITRE VI

DOSAGE DE FOLLICULINE

On se rend ainsi aisément compte de l'importance que prend dans notre étude la recherche de l'hormone et son dosage. Nous avons employé dans nos épreuves le test d'Allen et Doisy de pratique courante.

L'animal-réactif a été le rat blanc. Nos dosages ont tous été pratiqués dans le sang pour éviter la cause d'erreur que constituent les anomalies d'élimination urinaire de l'hormone par abaissement ou élévation du seuil rénal. Nous avons eu à éviter les inconvénients de cette recherche.

Il a fallu en effet tenir compte du fait qu'on se procure assez difficilement des quantités importantes de sang, et qu'il en faut de suffisantes pour pratiquer tous les temps d'un dosage. Cette difficulté est aplanie lorsqu'il s'agit de faire un dosage dans l'urine, et les travaux de nos prédécesseurs en sont restés là.

C'est à notre maître, le Professeur H. SIMONNET que revient le mérite d'avoir modifié la technique employée antérieurement pour le dosage des corps oestrogènes du sang et de l'avoir rendue applicable à la clinique. Aussi l'exposerons-nous tout au long, en voici les principes essentiels :

Il a été substitué aux injections répétées des méthodes à seuil, l'injection unique qui a l'avantage de n'exiger qu'un seul animal, mais l'inconvénient de ne donner qu'une réponse qualitative. Nous avons transformé cette réponse qualitative en réponse quantitative par plusieurs procédés associés : *a)* en faisant nos prélèvements, pour les cas où nous suspicions une hyperfolliculinémie dans la première semaine du cycle mens-

truel et dans la dernière semaine pour les cas inverses; b) dans les cas douteux un dosage était fait à ces deux époques et même répété au cycle menstruel suivant; c) de plus, les animaux avaient été préalablement étalonnés. Pour apporter encore plus de précision, nous injections aux animaux les plus sensibles, les prélèvements de malades supposé hypofolliculinémiques, aux animaux les moins sensibles celles chez lesquelles on soupçonnait une hyperfolliculinémie.

d) Enfin en comparant les réponses obtenues et les résultats de l'étalonnage nous en déduisons les doses correspondantes d'hormone en unités-rats.

Il est recommandé de faire d'une façon concomittante des dosages dans l'urine. Dans les cas d'aménorrhée complète ou au cours de la ménopause et dans les cas de métrorragies, il est bon de faire des dosages tous les 10 jours ou plus rapprochés si possible afin de déceler un cycle.

Nos prélèvements de sang étaient de 33 cc. Un oestrus obtenu avec les corps oestrogènes extraits de 10 cc. de sang, correspond à une réponse en valeur absolue à 100 u. R par litre, un oestrus obtenu avec 20 cc. à 50 u. R; avec 33 cc. à 30 u. R; avec 50 cc. à 20 u. R.

Pour SIMONNET l'unité-rat vaut environ 10 unités-souris. L'unité-souris étant comparable à l'unité internationale. Il a été établi que l'étalon d'hormone folliculaire est représenté par un mélange d'échantillons de cétohydroxyfolliculines cristallisées de provenances diverses dont 0 γ I a été considéré comme l'unité internationale.

TECHNIQUE DU DOSAGE DES PRINCIPES OESTROGENES

Le dosage comporte deux temps principaux :

a) Extraction et concentration des corps oestrogènes par différents solvants organiques avec préparation d'un extrait huileux;

b) Le dosage proprement dit : injection de cet extrait à des rates ovariectomisées.

Technique.

I. PRÉPARATION DE L'EXTRAIT INJECTABLE.

1°) Extraction par l'alcool du sang préalablement traité par le sulfate de sodium anhydre.

2°) Epuisement continu par l'éther du résidu de concentration de la liqueur alcoolique.

3°) Reprise de l'extrait éthéré par l'huile.

II. DOSAGE BIOLOGIQUE.

1°) Injection de la solution huileuse à des rates ovariectomisées éprouvées par la folliculine étalon et se trouvant au repos (état d'anoestrus).

2°) Examen du frottis vaginal les 3^e, 4^e, 5^e jour qui suivent l'injection.

3°) Interprétation des résultats.

A. — *Le matériel nécessaire comprend :*

a) un ballon de 2 litres muni d'un réfrigérant à reflux et chauffé au moyen d'un bain-marie;

b) un appareil à distiller (ballon d'un litre);

c) un entonnoir de Büchner de 8 cm. de diamètre monté sur une fiole à tubulure latérale;

d) Un appareil à extraction continue par l'éther, avec son bain-marie : bouilloire électrique d'une capacité d'un litre;

e) Godets de verre de 20 cc. à large ouverture;

f) Fioles d'Erlenmeyer de 250 cc.;

g) Pipettes, de 5 cc. graduées en cm³;

h) Eprouvettes, de 125 cm³;

i) Entonnoir en verre.

j) 1 mortier en porcelaine de 15 cm. de diamètre et une spatule de 15 cm.

B. — *Produits chimiques.*

Sulfate de soude anhydre pulvérisé.

Alcool à 95° (on peut employer l'alcool dénaturé).

Ether sec.

Huile d'olive lavée stérilisée (codex).

C. — *Animaux réactifs.*

En nombre variable selon la fréquence des dosages : 20 rates pour 7 dosages par semaine.

I. Détail de la technique. Manipulations.

1°) ACTION DE L'ALCOOL SUR LE SANG TRAITÉ PAR LE SULFATE DE SOUDE ANHYDRE.

a) *Traiter le sang par le sulfate de soude anhydre.*

Verser le contenu du tube de sang dans le mortier en s'aidant d'un agitateur. Triturer avec 65 grammes environ de sulfate de soude anhydre pulvérisé, introduire progressivement jusqu'à obtention d'une poudre fine homogène d'une couleur brun-rosé uniforme. Passer au tamis n° 16. S'il reste des grumeaux de sang, les reprendre par un peu de sulfate de soude. Durée de la manipulation : 20 minutes.

b) *Épuisement par l'alcool* : Introduire le mélange précédent dans le ballon de l'appareil à épuisement par l'alcool et verser 300 cc. d'alcool à 95°. Agiter, avec précaution par des mouvements circulaires effectués dans un plan horizontal pour bien mouiller le mélange, placer le ballon dans le bain-marie, monter le réfrigérant. Chauffer le bain-marie de manière à maintenir le contenu du ballon à une douce ébullition pendant une heure.

c) *Filtration du décocté alcoolique* : Refroidir le ballon avec un courant d'eau froide. Filtrer sous vide sur Büchner en décantant le décocté d'abord et en versant le magma solide sur filtre, achever de laver le contenu du filtre avec 50 cc. d'alcool employé en plusieurs fois. Durée : 20 minutes.

d) *Distillation et récupération de l'alcool* : verser le filtrat dans l'appareil à distillation monté au bain-marie. Arrêter dès que l'alcool est distillé, ce qui est indiqué par la formation de tumultueuses écumes. Le volume du résidu est alors d'environ 20 cc. Temps nécessaire : environ une heure.

2°) EPUISEMENT PAR L'ÉTHER (fig. 3).

Ajouter au résidu refroidi 50 cc. d'eau distillée. Mélanger et transvaser dans la colonne de l'appareil. Dans le ballon qui plonge dans le bain-marie verser 60 cc. d'éther, chauffer, régler l'ébullition de l'éther. Maintenir l'épuisement pendant une

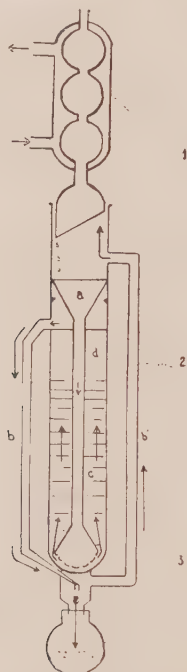


FIGURE N° 3.

Appareil à extraction continue par l'éther.

1. Réfrigérant; 2. Corps de l'appareil; 3. Ballon contenant de l'éther et chauffé au bain-marie.

a) entonnoir dont la douille est munie à sa partie inférieure d'une boule percée de trous; *b*, *b'*) tubulures latérales; *c*) couche aqueuse; *d*) éther surnageant.

Les flèches indiquent le circuit de l'éther.

heure, au bout de laquelle on recueille l'éther qui surmonte la couche aqueuse (*c*) en inclinant le corps de l'appareil de façon à faire emprunter à l'éther le trajet de la tubulure *C*, dessécher l'éther d'épuisement à peine jaune dans un flacon bouché contenant du sulfate de soude anhydre finement pulvérisé, agiter de temps en temps.

3°) PRÉPARATION DE L'EXTRAIT HUILEUX.

Décanter la plus grande partie de l'éther et le filtrer sur papier dans le ballon de l'appareil à épuisement (ballon parfaitement sec), laver le sulfate de soude qui reste dans le ballon avec 20 cc. d'éther anhydre employé en 3 fois. Monter l'appareil, chauffer le ballon. Evaporer à siccité, reprendre le résidu refroidi par quelques centimètres cubes d'éther anhydre; transvaser quantitativement dans un godet de verre dans lequel se trouve 2 cc. d'huile d'olive. Couvrir d'une lame de papier filtre. Laisser l'éther s'évaporer spontanément.

Considérations sur l'extraction des corps œstrogènes.

L'action du sulfate de sodium sur le sang est à la fois une action mécanique qui, grâce à l'obtention de fines parcelles du mélange, facilite l'épuisement par l'alcool et une action de déshydratation qui permet déjà de briser les complexes chimiques dans lesquels se trouve combinée la folliculine. Elle sera complétée par l'alcool qui en outre ajoute son action de solubilisation. On obtient après action de l'éther un extrait très complexe qui contient toutes les substances alcool et éthéro-solubles parmi lesquels se trouvent les principes oestrogènes.

La quantité de principe actif extraite est de l'ordre 1γ pour 33 cc. de sang. Sur ces quantités si minimes, les causes d'erreur doivent être soigneusement évitées. Il ne faut pas craindre à chaque manipulation de bien recueillir et bien laver chaque résidu. Il est nécessaire aussi d'opérer toujours dans les mêmes conditions, de temps, de chauffage, de volume, pour que les pertes, si elles existent, soient aussi comparables que possible.

Cette méthode ne prétend pas supplanter les autres méthodes employées. Elle a pour elle l'avantage d'être simple et de donner des résultats sur lesquels l'épreuve du temps a révélé qu'on pouvait compter.

II. DOSAGE BIOLOGIQUE.

Dix à quinze jours après castration des rates, on vérifie pendant près d'une semaine la composition du fluide vaginal. Il doit indiquer un repos complet de l'appareil génital. Autrement dit, il ne doit contenir ni cellules épithéliales, ni cellules kératinisées, mais seulement des leucocytes ou rien (état d'anoestus ou de dioestus). Lorsque le fluide vaginal a révélé à plusieurs examens consécutifs cet état de repos, l'étalonnage des rates est possible.

Etalonnage des rates castrées.

Il se fait au moyen de folliculine-étalon. Il convient d'éliminer les animaux trop ou trop peu sensibles. On ne retiendra que les animaux ayant répondu à une dose comprise entre 10 et 30 unités internationales. On injectera une dose faible 5 unités et on déterminera au moyen de doses progressivement croissantes la plus petite dose capable de provoquer l'oestrus chez l'animal examiné.

On attend que l'animal soit revenu au repos et on injecte en une seule fois par voie sous-cutanée dans la région dorsale, les 2 cc. d'extrait huileux de folliculine.

L'examen du fluide vaginal commencera le surlendemain de l'injection. Il aura lieu 2 fois par jour : à 9 heures et à 16 heures, pendant 5 jours consécutifs. Les prélèvements se feront avec une grande douceur — cela pour éviter les fausses réactions qu'un traumatisme peut provoquer — au moyen d'un fil de platine stérilisé.

Interprétation des résultats.

Les conditions diffèrent radicalement de celles qui se présentent pour le dosage des corps oestrogènes dans l'urine. La différence d'aspect des frottis vaginaux obtenus avec les corps oestrogènes extraits du sang et de l'urine impliquent des modalités spéciales d'interprétation. En effet tandis que pour l'urine il est possible avec une certaine quantité d'extrait de faire plusieurs dosages biologiques de façon à déterminer par tâtonnement la plus petite quantité d'extrait qui détermine

l'oestrus (*réaction de seuil*), ici l'injection ne se faisant qu'en une seule fois il est préférable d'interpréter la réaction comme s'il s'agissait d'une *réaction proportionnelle*. Sans cela on serait réduit à se contenter d'un résultat relatif et sans signification. D'ailleurs le fait que les réponses obtenues avec les corps oestrogènes extraits du sang, sont moins franches et plus retardées qu'avec ceux qu'on extrait de l'urine la rendent inévitable. Cette particularité tient sans doute à la forme dans laquelle ces corps se trouvent combinés.

Si nous comparons les réactions à seuil et proportionnelle nous voyons que dans le premier cas entre les doses maxima inactives et les doses minima actives, il y a toute une gamme de valeurs, qui est plus ou moins importante. Seule la dose minima active capable de provoquer un oestrus franc complet est intéressante. Dans les cas de dosage des corps oestrogènes extraits de l'urine cette gamme de valeurs est très réduite, il n'en est pas de même pour les dosages des corps oestrogènes extraits du sang où elle est très large. Ici, nous n'avons pas recherché cette dose minima active, mais la dose capable de perturber un état d'anoestrus ou dose efficace. Suivant son taux, elle fera apparaître plus ou moins nettement quelques-unes des caractéristiques vaginales de l'oestrus.

Pour appliquer la méthode proportionnelle deux points sont à envisager. Tout d'abord, il faut adopter une nomenclature définie une fois pour toutes et correspondant à certains types de réponses. Ensuite établir la comparaison de ces réponses avec celles obtenues au cours de l'étalonnage de l'animal castré. Nous avons noté ainsi nos résultats : chaque groupe de cellules (leucocytes, épithéliales, kératinisées) était indiqué par le signe +. Lorsque les cellules d'un groupe étaient abondantes, ce signe était répété 2 fois. Lorsqu'elles étaient très abondantes trois fois. Cet agencement permet une variété et une souplesse très grandes d'appréciation. Nous donnons ici divers exemples d'annotation : 1°) état d'anoestrus : disparition du fluide vaginal; 2°) lorsque la rate est en période d'oestrus au contraire, le fluide vaginal à l'examen macroscopique a un aspect caséeux; l'examen microscopique montre une infinité de cellules kérati-

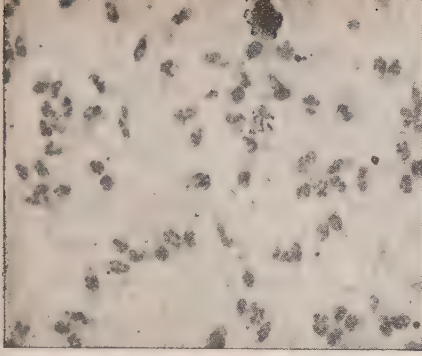
nisées; on note dans ces cas —, —, +++. Entre ces deux extrêmes : une infinité de variantes.

Au cours des lectures de frottis que nous avons faites (plus de 900) nous avons trouvé une majorité de réponses intermédiaires. Nous donnons quelques aspects des différentes formes observés : 1°) lorsque les leucocytes sont en nombre plus ou moins grand, qu'il n'y a ni épithéliales, ni kératinisées, l'examen macroscopique montre une fluide vaginal filant et visqueux, ce qui nous donne déjà une indication, nous notons : +++ —, —; 2°) pour un nombre peu élevé de leucocytes, des épithéliales en grand nombre, des kératinisées rares, ceci : +, ++, (+); 3°) pour des leucocytes en voie de disparition, des épithéliales en grand nombre, des kératinisées facilement décelables, ceci (+), ++, +; 4°) pour une absence complète de leucocytes, des épithéliales décelables, des kératinisées en abondance considérable, ceci : —, +, ++; 5°) lorsqu'on trouvait autant de leucocytes que d'épithéliales et que de kératinisées, ceci : +, +, +.

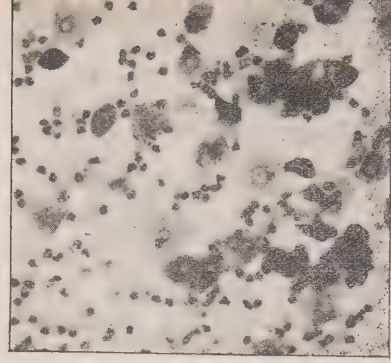
Il est à remarquer que lorsqu'on constate une quantité très importante de leucocytes, les kératinisées peu abondantes qu'on peut avoir n'ont aucune signification. Leur présence n'a de valeur que lorsque les leucocytes sont en voie de disparition. L'apparition de cellules épithéliales est l'annonce d'une amorce de réponse. On doit donc tenir compte de toutes ces différences de réaction.

Il importe maintenant de comparer les réponses à celles préalablement obtenues au moyen de l'étalonnage. En principe, 10 unités internationales correspondent à 1. U. R. Autrement dit, il faut théoriquement 10 unités internationales pour provoquer l'oestrus chez une rate. Il n'en est pas toujours ainsi et certaines rates réagissent d'une manière différente à l'injection d'extrait : Les unes répondent à 15, 20, 30 unités internationales, d'autres à 5 ou à 10. Il est donc indispensable de tâter la susceptibilité de chaque animal si l'on veut apporter de la précision dans les résultats.

Prenons l'exemple d'un animal chez lequel il faut une dose de 20 unités internationales pour provoquer l'oestrus. Il sera

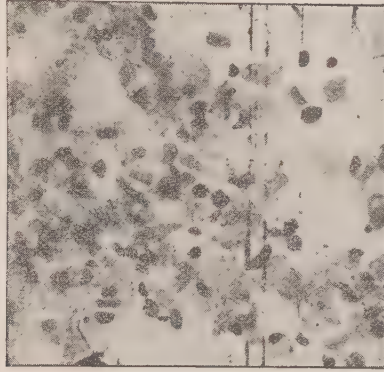


++, —, —



+, +, +

3



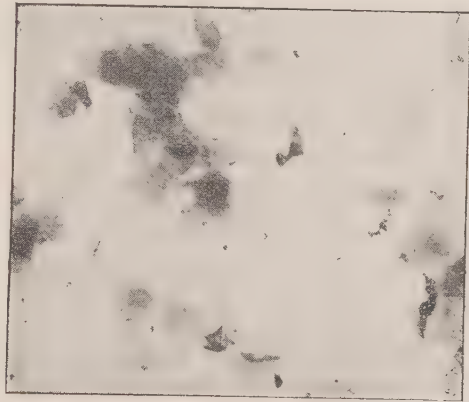
(+), ++, +

4



, +, ++

5



—, —, +++

Cette figure montre quelques types de réponses obtenues :

- Préparation 1 : Leucocytes, sans kératinisées ni épithéliales : ++, —, —
 — 2 : Leucocytes, kératinisées, épithéliales : +, +, +
 — 3 : Peu de leucocytes, nombreuses épithéliales, des kératinisées :
 (+), ++, +
 — 4 : Pas de leucocytes, des épithéliales, nombreuses kératinisées :
 —, +, ++
 — 5 : Pas de leucocytes, pas d'épithéliales, très nombreuses kérati-
 nisées : —, —, +++

deux fois moins sensible que l'animal qui réagit à 10 unités internationales, chiffre moyen auquel nous rapportons tous nos résultats. Une réponse positive chez celui-là, correspondra à un nombre d'unités-rats deux fois plus grand que la même réponse obtenue chez l'autre animal. Si la dose d'extrait de corps oestrogènes contenue dans 33 cc. de sang est suffisante pour provoquer l'oestrus, cette dose correspondra à l'unité-rat propre à l'animal injecté. Si l'on veut garder la proportion $1 \text{ u. R} = 10 \text{ u. i.}$, on l'obtiendra par un calcul simple s'appuyant sur le degré de sensibilité préalablement établi par l'étalonnage.

Si l'on n'a qu'une ébauche d'oestrus : un des nombreux cas intermédiaires indiqués plus haut, l'appréciation quoique plus difficile sera toujours possible. Ainsi si on admet que la réponse + + +, soit « un $\frac{1}{2}$ oestrus », correspond à une demi-unité rat (—, —, + + + étant 1 u. R) pour 33 cc. de sang, on aura par litre de sang 15 u R (30 fois plus environ). Sur ce modèle il est loisible d'échaffauder toute une gamme de valeurs. Une réponse sera plus ou moins nette selon que tel ou tel groupe cellulaire sera plus abondant. Cette méthode est donc doublement proportionnelle :

- 1) proportionnelle quant au degré d'oestrus.
- 2) proportionnelle quant à la sensibilité de chaque rate.

Des approximations très poussées dans l'interprétation des résultats peuvent être ainsi obtenues (SIMONNET) (voir fig. 4).

CHAPITRE VII

L'HORMONE FOLLICULAIRE EN PSYCHIATRIE ¹

Recherches personnelles.

Ce moyen d'investigation nous a permis d'apprécier les variations du taux de l'hormone folliculaire dans un groupe d'états psychopathiques particulier : « Les états dynamiques ».

Parmi eux nous avons étudié :

- les états de démence précoce,
- les états d'excitation : maniaques et confusionnels,
- les états mélancoliques.

10 malades relevaient du premier groupe, 9 du second, 7 du troisième.

Pour chaque groupe pathologique plusieurs dosages furent effectués.

(1) Nous remercions nos amis THANG et BLANCHARD pour l'aide qu'ils nous ont apportée au Laboratoire de Physiologie de l'Hôpital Henri Rousselle.

CHAPITRE VIII

ETATS DITS DE DEMENCE PRECOCE

L'angle biologique particulier sous lequel nous voulons voir la démence précoce, nous a contraint à ne pas envisager cette psychose comme une maladie autonome à évolution uniforme, chronique et fatale; ce que KRAEPELIN avait en vue lorsqu'il décrivit la démence précoce, c'est l'étude de « résidus », de déchets psychosiques dans lesquels il découvrit un groupement de symptômes qu'il éleva au rang de maladie autonome. Les études de Bleuler sur la schizophrénie mirent en évidence d'autres aspects de ce problème pathologique et enrichirent la psychiatrie de notions nouvelles et fécondes. CLAUDE montra que ces deux conceptions pouvaient être distinguées l'une de l'autre. Actuellement, la notion de dissociation, de discordance plane sur une grande partie de la psychiatrie. Aussi, bien que le démembrement de l'ancienne démence précoce ne soit pas encore complètement réalisé, il nous a paru difficile et peu intéressant d'effectuer uniquement des recherches sur des malades chroniques, à lésions cérébrales anciennes, à processus pathologique peut-être éteint.

Il nous a semblé au contraire, que nous restions plus près de la réalité en recherchant les caractéristiques biologiques d'un état discordant à son début et de le comparer à un état discordant passé à la chronicité.

Nous savons que certaines formes paraissent d'emblée chroniques, que pour d'autres on porte plus facilement un pronostic favorable, mais l'évolution a trompé souvent toutes les prévisions.

D'autre part rompant, peut-être avec les théories classiques,

avec les dogmes admis par certains auteurs, nous croyons que dans quelques cas les traitements récents, sulfochrysothérapie, cardiazolo et insulinothérapie, ont pu guérir des états qui, abandonnés à eux-mêmes seraient passés à la chronicité.

Aussi, qu'on ne soit pas étonné de voir réunis ici des états qui ont été améliorés par le traitement, ou qui ont quelquefois guéri, et des états chroniques.

Frappé par de telles évolutions favorables et par l'observation de faits qui jusqu'à l'apparition des traitements modernes n'avaient rien laissé entrevoir de leur pathogénie, le P^r CLAUDE créa pour les réunir le terme « *d'états dynamiques* ». Mentionnons déjà que cette notion s'oppose aux conceptions mécanistes et lésionnelles de toutes les maladies mentales. Tout en faisant la part qui revient aux processus organiques actuellement connus, elle en a vue des formes de psychoses qui peuvent s'évanouir sans laisser de traces, ou qui peuvent évoluer sous le masque d'un état organique.

Ces formes seraient peut-être plus accessibles au traitement mais rien cliniquement ne saurait les distinguer des autres.

Avant d'envisager les deux groupes de malades que nous annonçons, voyons ce qui a été fait dans le domaine de la biologie sur le point particulier de la recherche de l'hormone folliculaire dans la schizophrénie.

Des études de ce genre se justifient : il s'agit de rappeler les travaux de MOTT (1923) sur les organes génitaux de malades atteint de démence précoce et les signes cliniques que présente cette affection, en particulier l'apragmatisme sexuel et l'indifférence affective pour justifier ces recherches. Aucun de ces travaux ne nous paraît capable de permettre des généralisations sûres, nous en donnerons les raisons plus loin.

GEORGI et FELS, en 1933, dosent pour la première fois, la folliculine dans l'urine de femmes schizophrènes et non dans le sang, parce qu'ils pensent qu'il en faut de trop grandes quantités pour le dosage. Ils font même la restriction qui s'impose à tous les dosages faits dans l'urine, à savoir qu'on ne connaît dans ces conditions que des éliminations d'hormone, sans savoir si ces doses correspondent bien aux doses qui se trouvent dans le sang.

Nous reconnaissons pourtant que dans la majorité des cas les taux de folliculine trouvés dans le sang et l'urine varient dans le même sens.

Ces auteurs divisent leurs malades en deux groupes : les schizophrènes avec aménorrhée prolongée, et les schizophrènes à menstruation régulière.

Le premier groupe comprend une malade de 19 ans aménorrhéique depuis le début de sa maladie qui paraît récent, chez laquelle 3 dosages furent pratiqués dans l'urine. Aucun ne révéla la présence de folliculine. L'étude gynécologique, montre qu'il s'agissait d'une malade bien réglée antérieurement à sa maladie, et qui a eu sa première menstruation à 14 ans. L'examen révélait une hypoplasie utérine.

Le second groupe comprend 2 malades. L'une de 34 ans, démente paranoïde, normalement réglée. (Durée des règles 4 à 5 jours) avec excitation génitale quelques jours avant les règles où le dosage n'a montré qu'une faible quantité d'hormone, tout de même suffisante pour maintenir un cycle menstruel normal. Ordre de grandeur (10 u. s.).

L'autre malade âgée de 32 ans, a été réglée à 17 ans, a eu un enfant et a fait une fausse-couche. L'examen gynécologique était normal et l'élimination folliculinique très abaissée. L'auteur conclut qu'il peut y avoir dans la schizophrénie un hypofonctionnement des glandes sexuelles sans signe clinique de dysfonctionnement. Cette constatation ne contenant pas évidemment une explication pathogénique de la schizophrénie, étant donné l'impossibilité où l'on est de savoir si le trouble est secondaire ou primitif.

Le nombre des cas est trop restreint, nous semble-t-il, pour pouvoir se faire une idée de l'état de la fonction ovarienne dans la schizophrénie.

SAETHRE, en 1933, examine l'élimination de folliculine dans 22 cas de démence précoce aménorrhéiques et ne trouve pas de folliculine dans les urines. Mais il ne nous renseigne ni sur la durée de la maladie, ni sur la technique employée.

OSTERREICHER (1934) trouve chez les hétérophrènes une diminution de l'élimination folliculaire. Chez les catatoniques récents

et dans les formes paranoïdes il ne note pas de diminution de la sécrétion, même dans le cas d'hypoplasie génitale ou de troubles menstruels comme l'aménorrhée.

Ses recherches portent sur 14 cas, il trouve dans les formes paranoïdes, des valeurs de sécrétion moyennes normales, et chez les catatoniques quelquefois même des valeurs supérieures à la normale.

KAFKA, en 1935, étudie parallèlement le taux sanguin et urinaire. Il trouve une augmentation du taux sanguin, et une diminution du taux urinaire. Il pense que l'accumulation d'hormone dans le sang a son importance dans l'éclosion de la maladie, et que la cause de ce trouble réside dans les modifications chimiques de l'hormone elle-même. Son hypothèse est séduisante mais elle ne se fonde, que sur l'observation d'un cas.

Dernièrement (1937) SEARS, MORTER, Marie SIMONSEN et Claude WILLIAMS étudient le taux d'oestrine sanguine de 186 schizophrènes femmes. Ils emploient comme méthode de dosage, une méthode qualitative qui se rapproche en partie de la nôtre, mais se servent de souris comme animaux-réactifs. La valeur d'hormone donnée est une valeur comparative.

Ils divisent les réponses obtenues selon l'aspect du fluide vaginal en négatives qui sont celles où on ne trouve ni cellules épithéliales, ni kératinisées et en positives. Ils subdivisent ces dernières en 3 catégories : des réponses positives « sublimites » avec prépondérance de cellules épithéliales, des réponses positives « limites » avec uniquement des épithéliales, des réponses positives normales avec des cellules nucléées et non nucléées. Ils trouvent 4 réponses inférieures à la normale dans 1 cas d'aménorrhée avec hypoplasie utérine, 2 chez des malades avec flux menstruel faible et utérus normal, 10 chez des malades avec flux menstruel faible et hypoplasie utérine, 1 avec flux menstruel faible et hyperplasie utérine, 3 avec ménorrhagies et utérus normal, 1, avec ménorrhagie et hypoplasie utérine, 2 avec ménorrhagies et hyperplasie utérine. Sur 2 sujets oligoménorrhéiques avec utérus normal, un seul avait *un taux normal*, chez 7 autres oligoménorrhéiques avec hypoplasie utérine, 6 avaient un taux inférieur à la normale, 1 un taux nor-

mal; 1 sujet oligoménorrhéique avec hyperplasie utérine donnait des réponses négatives. Sur 9 malades réglées régulièrement avec utérus normal, 2 avaient un taux normal; chez 4 sujets aux règles régulières avec hypoplasie utérine, un seul avait un taux normal, enfin une autre aux règles régulières avec hyperplasie utérine avait un taux inférieur à la normale.

Le pourcentage des cas où la folliculine est inférieure à la normale est de 69,35 %.

Soulignons dans cette étude le grand matériel de malades utilisé, le nombre considérable d'examen faits. Nous regrettons que les auteurs n'aient pas indiqué le temps écoulé entre le début de la maladie et le moment où le dosage a été effectué.

Nous donnons en outre le résultat de travaux d'un autre ordre bien que plus éloignés de la question. Ce sont des résultats un peu empiriques d'ordre thérapeutique qui peuvent apporter leur contribution à cette étude.

GIACOMO PIGHINI, en 1929, utilise un extrait folliculaire phénolique dont l'activité est de 3 à 5 u. R. par centimètre cube mélangé à de l'extrait thyroïdien

Il traite des psychoses qui paraissent en relation avec les désordres menstruels, la démence précoce à la phase initiale, les syndromes psychasthéniques, en rapport avec l'hypotrophie ovaro-utérine. Il exclut par contre toute malade atteinte d'affection organique de l'appareil génital (ovarite, métrite, affection du vagin, de la mamelle).

Dans 22 cas de démence précoce à début récent sans « lésions cérébrales », il n'obtient aucune guérison franche, deux améliorations légères, quelques rémissions avec récédive.

Dans tous les autres cas, l'évolution n'a pas été enrayée par le traitement dans sa marche progressive. Seules les conditions physiques auraient été améliorées.

Il souligne l'effet nul dans les cas anciens avec lésions cérébrales profondes dégénératives.

Il se rallie à l'hypothèse pathogénique d'altérations constitutionnelles congénitales qui endommagent de préférence et primitivement le cerveau.

DE NIGRIS, en 1930, emploie des extraits de glandes sexuelles

de vertébrés inférieurs et obtient des résultats favorables dans 4 cas sur 5 traités. Il en conclut pourtant que cette action opothérapique ne doit pas être considérée comme spécifique du trouble mental auquel serait dûe la psychose. Il pense que l'opothérapie génitale, en stimulant l'activité des glandes sexuelles et en réduisant celle de l'hypophyse, des surrénales et de la thyroïde remédie à un déséquilibre endocrinien secondaire à la psychose rompant ainsi le cercle vicieux qui s'était institué et favorisant la guérison. Cette action se produisait par l'intermédiaire du système nerveux central ainsi qu'en témoignent ses expériences faites sur des poules et coqs décerebrés, — les troubles humoraux étant la cause et non l'effet de la maladie elle-même.

BECCLE, en 1935, traite 13 schizophrènes : 9 hommes et 4 femmes. Les hommes par de l'extrait testiculaire et le chlorydrate d'yohimbine et les femmes par de l'oestrine à la dose de 25 u. R., l'hypophyse antérieure et chlorhydrate d'yohimbine répétés deux fois par jour. Dose totale employée : 28.000 u. R. d'oestrine.

3 femmes sont sorties guéries à la suite de ce traitement. 1 femme a été aggravée; parmi les hommes, 1 est resté sans changement, 7 sont sortis (2 guéris et 5 très améliorés), 1 autre a été amélioré. Il pense pouvoir indiquer à la suite de ces résultats que 70 % des schizophrènes sont améliorables par ce traitement.

Il pense que si les preuves ne sont pas suffisantes pour dire que la cause de la schizophrénie réside dans un hypofonctionnement sexuel, celui-ci prépare pourtant le terrain à la maladie.

Enregistrons ces résultats thérapeutiques en notant leur extrême variabilité suivant les auteurs. Par eux, il paraît difficile de se faire une idée sur l'importance du facteur ovarien dans l'éclosion des troubles. Leur manque d'homogénéité montre bien à quel point est grande la complexité du problème pathogénique. Il est, d'autre part, rare qu'on puisse d'une épreuve thérapeutique, trouver une explication à des troubles.

Il nous a paru plus rationnel d'asseoir des hypothèses sur les données plus fermes d'un dosage d'hormone.

Nous avons donc dosé la folliculine dans 2 catégories de schizophrènes les uns au début de la maladie, les autres après une longue évolution.

Il aurait été peut-être plus instructif de prendre une même malade et de faire des dosages successivement à toutes les périodes de sa maladie. C'était là un travail de longue haleine que le temps ne nous a pas permis de réaliser. Nous avons donc employé la méthode par analogie qui, à quelques restrictions près, conserve encore une grande valeur en biologie et en clinique.

Nous avons examiné 10 cas.

A) Cas dont le début ne remontait pas à plus d'un an.

OBSERVATION I.

B... Armance. Diagnostic : état schizophrénique. Age : 26 ans. Entrée dans le service : 6 août 1937.

Antécédents personnels : née le 28 avril 1911. Enfance normale. Est élevée jusqu'à 13 ans chez ses grands-parents. Vient à Paris à cet âge. Apparition de troubles du caractère. Colères, fugues à répétition, irritabilité, mythomanie : quittait ses parents sans motif. Retournait chez ses grands-parents, se plaignait d'être malade. Récits fantaisistes d'aventures sentimentales, conflits affectifs certains. Métier : dactylographe.

Dernièrement; apparition de troubles à type d'anxiété.

Pleurs immotivés. Insomnie, criait : « j'ai peur de mourir ». Antécédents héréditaires : père alcoolique, brutal, instable. Mère employée de bureau, bien portante.

Collatéraux : 2 frères bien portants.

Début des troubles : récent depuis quelques mois : état anxieux avec délire à thèmes flous, variables, soit à teinte hypocondriaque, soit à teinte de persécution, (croit qu'on veut la tuer). Excitation psychomotrice par intervalles, avec cris, hurlements.

Entre dans le service le 6 août 1937 : présente le même état d'agitation anxieuse, délire de forme paranoïde, avec idées hypocondriaques (on lui a enlevé sa sensibilité) de transformation corporelle : on la rend toute petite, sa main va se fendre en deux, elle sent ses idées sortir de

ses mains, on a changé sa personnalité, sensation de déchéance. C'est une autre malade que l'on a mise à sa place pour aller vers sa mère, se sent surveillée. Troubles du comportement : tentative de strangulation sur une autre malade, a dérobé son dossier qu'elle a détruit. Impulsivité, vols, dissimule des aliments dans son lit. Incurie, malpropreté. Tentative de suicide.

Examen physique : cœur et poumons normaux.

réflexes tendineux	} normaux.
cutanés	

Examen gynécologique : vaginisme, pus crémeux, col petit, entr'ouvert très ulcéré. Réglée à 13 ans, règles irrégulières, douloureuses. Aménorrhée complète depuis son entrée.

La folliculine est dosée dans le sang le :

22-1-38 : taux 10 u. R.

10-2-38 : taux, moins de 10 u. R.

7-3-38 : 30 u. R.

28-3-38 : moins de 10 u. R.

7-4-38 : moins de 10 u. R.

Remarque : au taux de folliculine élevé (30 u.) correspond une phase d'excitation génitale avec agitation.

Traitement 1^{re} série sulfosine, myoral, du 27 septembre au 17 décembre 1937. 2^e série sulfosine du 14 mars 1938 au 22 avril 1938. 3^e cardiazol du 25 avril au 31 mai 1938.

La malade est améliorée par le traitement. Elle sort le 4 juin 1938.

OBSERVATION II.

L...Elisabeth Diagnostic : état discordant. Age 22 ans. Entrée dans le service 15 novembre 1937.

Antécédents personnels : née à Budapest en 1915. Nationalité : hongroise, enfance normale, va en classe jusqu'à l'âge de 15 ans. Travaillait comme femme de chambre dans un grand hôtel de Budapest, puis vint à Paris pour apprendre le français en juillet 1937.

De caractère égal, gaie, gentille, très dévouée, sortant peu, passant son temps à lire des livres français.

Antécédents familiaux : parents âgés, bien portants, une sœur de 8 ans bien portante.

Début des troubles : 19 novembre 1937, phase d'anxiété : très troublée à la nouvelle que sa mère était malade à Budapest. Jusqu'au 25 novembre reste triste, préoccupée, absente, ses réponses sont peu adaptées, on n'ose lui laisser la garde d'un enfant.

Le 24 novembre état d'agitation extrême : « sa mère l'appelle, dit qu'elle est transformée en homme, demande à partir ».

Phase d'accalmie passagère quelques jours après, nouvelle phase d'agitation : bris d'objets, déchire deux billets de 100 francs, réclame un couteau pour tuer une de ses amies, on appelle Police, Secours.

Entrée dans le service le 15 novembre 1937. On note un état d'excitation intellectuelle atypique avec fausses reconnaissances, phases d'inertie, grossièreté, impulsivité, vagues idées de persécution, d'érotisme, d'influence après phase onirique initiale, bizarreries du comportement.

Evolution : cet état persiste plusieurs mois. Même aspect sthénique avec expansivité intermittente, maniérisme, théâtralisme, difficulté du contact interpsychologique, mutisme, idées délirantes mystiques, ambivalences.

Quelques attitudes catatoniques.

Examen physique : faciès pâle, amaigrissement marqué. Réflexes tendineux, pupillaires normaux. Cœur et poumons normaux.

Examens sérologiques négatifs.

Examen gynécologique :

Règles : Aménorrhée depuis son entrée.

Réapparition des règles après traitement par le benzoate de di-hydro-folliculine. Le 13 juillet 1938 quelques jours avant son départ.

La folliculine est dosée le : 8 mars 1938. Dose : 10 Unités R. Le 29 mars : 10 U. R. Le 10 avril : 10 U. R. Le 3 mai 1938 : 10 Unités R.

A cette période, la malade est très améliorée, calme, lucide. Son état général est meilleur. Elle n'est pas encore réglée.

Traitement :

Sulfosine : du 20 décembre au 16 avril.

Cardiazol : du 18 avril au 15 juin.

Benzoate de di-hydro-folliculine : du 17 juin au 10 juillet

La première semaine : 10.000 u — I.

La deuxième semaine : 20.000 u — I.

La troisième semaine : 30.000 u — I.

La quatrième semaine : 40.000 u — I.

Réapparition des règles le 10 juillet 1938.

Etat actuel :

Malade très améliorée après traitement par le cardiazol, calme, présente, travaille dans le service.

Sa sortie est accordée le 25 juillet 1938.

OBSERVATION III.

Ag., Jacqueline. Diagnostic : Etat discordant. Age : 22 ans. Date d'entrée : 16 novembre 1937.

Antécédents personnels : Malade née le 19 février 1915 à terme, accouchement normal. A 12 ans, mal de Pott dorsal, soigné 3 ans à

Berck. A 16 ans : hémoptysie soignée en préventorium avec visite tous les 6 mois à l'hôpital Laënnec. A sa dernière visite, bon état général. N'a pas actuellement de manifestations vespérales.

Peu douée en classe, n'a pas eu son certificat d'études, de caractère doux, peu exigeante, s'occupait à de menus travaux dans sa famille.

Antécédents familiaux : Mère âgée de 50 ans, bien portante. Père : 50 ans bien portant, un peu « nerveux ». 1 frère de 23 ans bien portant.

Début des troubles : Récemment, le 5 novembre 1937, après une sortie revient chez elle, déclarant qu'elle avait peur, qu'on pouvait l'attaquer dans la rue. La nuit, état d'agitation. Croit entendre des anges et être un démon. Incohérence verbale. Etat subconfusionnel entrecoupé de périodes de calme et de lucidité. Elle est envoyée le mardi 9 novembre à l'hôpital St-Joseph où l'on craignait une méningite tuberculeuse. On lui fait une P. L. qui se révèle normale.

Depuis 2 mois environ, son entourage avait remarqué quelques changements dans son comportement. Elle devenait négligente, désordonnée, indifférente.

A son entrée dans le service : Mutisme : réponses rares, brèves, bradypsychie. Sentiment d'étrangeté extérieure et intérieure, tristesse, lassitude, désorientation dans le temps et l'espace. Subanxiété. Pseudo-hallucinations « on lui fait des reproches », — sentiment de dépersonnalisation « elle fait le coq, le chat, elle est une personne extraordinaire ».

Evolution : même état pendant plusieurs mois. A l'impression de subir une influence, ses oreilles lui parlent, on l'empêche de parler. Idées de culpabilité. Quelques idées de grandeur.

Toujours calme, docile, inerte, parole toujours rare, sourires faciles, grande fatigabilité, aspect stuporeux. Episode oniroïde nocturne « pensait brûler avec son lit ».

Affectivité émoussée. Cet état persiste sans changement pendant 6 mois.

Examen physique :

Réflexes tendineux et pupillaires normaux. Cœur normal.

A la radiographie pulmonaire on note une légère infiltration du sommet gauche avec petit nodule opacifié, intégrité du poumon droit. Colonne dorsale : signes de mal de Pott avec disparition du disque intervertébral entre D⁹ et D¹⁰ et aspect cunéiforme de D¹¹.

Examen gynécologique :

Vierge, col fermé, utérus normal.

Règles antérieurement douloureuses, irrégulières, peu abondantes, retardées. Aménorrhée depuis son entrée du 16 novembre 1937 au 21 mai 1938.

La folliculine est dosée le : 10 janvier 1938, on trouve moins de 10 unités. Le 17 février 1938 : de même moins de 10 unités. Le 10 mars 1938, même réponse, le 2 avril, 30 avril 1938 mêmes réponses.

Hypofolliculinémie.

Traitement :

Sulfooléochrysine du 5 février au 29 avril 1937 — Gaurol du 9 décembre 1937 au 7 janvier 1938 — Benzoate d'estradiol : 1 piqûre le 20 mai : (10.0000 U. I) retour des règles le lendemain de la piqûre.

Amélioration des troubles considérable : malade plus adaptée, contact inter-psychologique plus facile. Pas d'idées délirantes. La sortie est accordée le 18 juin 1938.

OBSERVATION IV.

BE... Esther. Diagnostic : Etat discordant. Age : 28 ans. Entrée dans le service le 24 novembre 1937.

Antécédents personnels : née le 23 septembre 1909. Pas de convulsions dans l'enfance. Pas d'autres maladies. Va en classe jusqu'à l'âge de 18 ans, obtient son brevet élémentaire. Vient à Paris à l'âge de 15 ans. Exerce la profession d'institutrice au Maroc puis à Tanger. Très travailleuse, économe, affectueuse. En 1935, revient à Paris parce qu'elle ne voulait plus enseigner. Est restée 2 ans sans travailler. Vivait seule, d'abord à l'hôtel, puis dans un appartement. A dépensé toutes ses économies en 1 an et demi. Depuis 6 mois vivait très misérablement. Au mois de Juin 1937 est enceinte : fausse couche provoquée en Septembre. Au mois d'Octobre entre à l'hôpital St-Antoine à cause d'hémorragies.

Antécédents familiaux : mère âgée de 60 ans, bien portante. Père mort accidentellement à 37 ans. 4 frères bien portants. Une sœur bien portante. Une de ses tantes fut internée dans un asile d'aliénés à Salo-nique, à 28 ans pendant 7 ou 8 mois, en est sortie guérie complètement.

Début des troubles : 10 jours après son arrivée à l'Hôpital St-Antoine, crise d'agitation, cris, chants. On est obligé de la maintenir.

Antérieurement, depuis son arrivée à Paris, aurait eu un comportement bizarre, indécise en tout, dépensait sans discernement, n'écoutait aucun conseil, désintérêt familial.

A son entrée dans le service : elle se présente comme une confuse avec phénomènes oniriques, bizarreries d'attitudes, maniérisme, rires immotivés.

Le 8 décembre, on notait encore quelques éléments maniaques avec chants, jovialité, fuite des idées, désordre des actes.

Le 12 janvier, l'évolution paraît confirmer le diagnostic de schizophrénie : on note un état discordant à allure progressive avec pronostic probable d'incurabilité.

La malade après cette phase d'agitation initiale entre dans une période de calme relatif ou à l'agitation succède l'apathie la plus profonde

avec torpeur intellectuelle, mutisme et indifférence affective complète.

Examen physique : Etat saburral des voies digestives. Amaigrissement. Pâleur. Anémie. Réflexes tendineux : pupillaires et cutanés normaux. Cœur et poumons normaux.

Examen gynécologique :

A son entrée : métrite. Col volumineux, écoulement séro-purulent.

Règles : Aménorrhée en Novembre, Décembre, Janvier. Règles du 4 au 8 février. Aménorrhée en Mars et Avril. Réapparition des règles en Mai et Juin. Règles très abondantes. Durée normale du cycle.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage le 24 janvier 1938. Règles apparues le 5 février donc 11 jours avant. Taux : moins de 10 U. R.

2^e dosage : le 7 mars 1938. Règles apparues le 19 mars, donc au 30^e jour du cycle. (Cycle de 42 jours). Moins de 10 unités Rat.

Hypofolliculinémie.

Règles suivantes le 22 avril 1938 : cycle de 34 jours.

La malade est très améliorée par le traitement, physiquement et mentalement.

Traitement : Sulfochrysothérapie du 5 février au 29 mai 1938.

Traitement insulinique du 4 mai au 24 juin 1938.

Sortie accordée le 1^{er} août 1938.

OBSERVATION V.

Mo... Sophie. Diagnostic : Etat discordant. Age : 23 ans. Date d'entrée : 19 janvier 1938.

Antécédents personnels : malade née le 15 mai 1914 au Luxembourg. Rien de spécial n'est à signaler dans son enfance. Est à Paris depuis l'âge de 15 ans. Y exerce le métier de domestique. Caractère inégal, susceptible, « se plaignait très souvent des observations qu'elle recevait » — sentiment d'infériorité, espérait un mariage riche. Assez autoritaire, peu souple, travaillait consciencieusement mais changeait souvent de place. Etait depuis Novembre 1937 chez ses derniers patrons.

Antécédents familiaux : père et mère bien portants; 1 frère et 2 sœurs bien portants.

Début des troubles : Décembre 1937. — Changement d'humeur depuis le 2^e mois de son nouvel emploi. Etait plus gaie, plus loquace, coquette, inhabituëlle, achetait des robes, des parfums, faisait des sorties plus fréquentes. Dans ce même temps, apparition des troubles de la mémoire : ne se souvenait plus des courses qu'elle devait faire, refaisait les mêmes achats.

Episode sentimental au mois de Décembre. Jalousie. Conflits. Rompt

avec son fiancé. A ce moment, apparition de troubles plus graves : fatigue, obnubilation, semi-mutisme, clinophilie. Dans la nuit du 15 au 16 janvier : refusait d'éteindre ses lumières, superstitions, phobies. Agitation, cris, gesticulations. Appelle son fiancé, manifestations érotiques. Fait irruption la nuit dans la chambre de son patron, paroles incohérentes. On appelle Police-Secours.

A son entrée dans le service on constate : un syndrome anxieux (peur d'être mise à mort) avec fatigabilité, sentiment d'étrangeté, désorientation partielle. Interprétations rétrospectives, transitivity, émotivité. On note un délire flou. (Elle est surveillée, ne sait pas par qui). Fonds mental simple. Période de rémission de 4 ou 5 jours. Reprise de l'agitation. Est moins anxieuse. Quelques attitudes théâtrales avec manifestations hystéroïdes. Etat sans changement, entrecoupé de phases oniriques.

Examen physique : A l'entrée : état saburral des voies digestives, foie un peu gros. Réflexes tendineux vifs, pupilles en mydriase réagissant normalement. Cœur et poumons normaux.

Examen gynécologique : vaginisme, col petit entr'ouvert, utérus hyperhémie et gros. Règles irrégulières et abondantes antérieurement; ménorragie abondante quelques semaines avant son entrée.

Dosage de folliculine :

Réglée le 2 mars 1938.

Dosage le 8 mars : moins de 10 U. R.

Réglée le 26 mars 1938.

Dosage le 2 avril : moins de 10 U. R.

Dosage le 14 avril : 10 U. R.

Nouvelles règles le 16 avril 1938 : cycle de 21 jours. Suivantes : le 8 mai 1938 : cycle de 22 jours.

Hypofolliculinémie.

Traitement : sulfoleochryrine du 20 février au 6 mai 1938. Malade transférée non guérie le 10 juin 1938.

Sur ces 5 malades, 3 étaient aménorrhéiques; une avait des règles irrégulières avec phases d'aménorrhée; une autre était réglée régulièrement, mais son cycle menstruel était très court (21 à 24 jours).

Toutes étaient hypofolliculinémiques.

La première avait une quantité d'hormone indosable au cours du premier dosage effectué, au cours du second une quantité faible, mais tout de même dosable : 10 u. R. Le taux s'éleva d'une façon inopinée et sa traduction clinique fut un état hyper-

érotisme avec onanisme intense qui nécessita le maintien de la malade. Les autres dosages révélèrent des quantités très faibles au-dessous de 10 u. R. L'état mental s'améliora sans que la fonction ovarienne se régularisa. Notons ici quelques signes physiques discrets d'atteinte de l'appareil génital.

Pour la seconde, 4 dosages furent effectués : 3 révélaient une dose inférieure à 10 unités-rat, un seul montrait 10 unités; donc des doses d'hormone faibles. L'amélioration des troubles mentaux se dessina, mais le taux de folliculine ne se releva pas. Les règles n'apparurent qu'après hormonothérapie excitatrice par le benzoate de dihydrofolliculine.

La 3^e malade montra un taux uniformément très bas à plusieurs examens successifs. Remarquons que l'amélioration des troubles n'a pas provoqué le retour des règles, mais notons qu'à une seule injection de 10.000 u. R. de benzoate de folliculine est apparue une hémorragie utérine.

La 4^e malade est réglée irrégulièrement. Les dosages furent faits soit 11 jours avant les règles, le taux a été très faible, soit 12 jours avant, on a trouvé le même taux. Donc la présence des règles ne signifie pas que la folliculinémie est normale. Les désordres d'ordre gynécologique sont plus importants ici.

La 5^e malade est réglée régulièrement : un premier dosage est pratiqué 7 jours après ses règles, il est normal. Un autre, pratiqué dans les mêmes conditions donne la même réponse. Pratiqué au 19^e jour du cycle, il donne un taux bas de 10 u. R.

C) La 2^e catégorie de malades examinées comprend 5 schizophrènes chez lesquelles les troubles avaient débuté depuis au moins 2 ans.

La malade n° 1 est aménorrhéique, chez elle les dosages ont montré la présence de doses non négligeables, de folliculine. La 2^e était bien réglée au moment de l'examen et son taux hormonal avoisinait la normale. Il en fut de même pour la 3^e; la 4^e bien réglée avait un taux d'hormone un peu supérieur à la normale, de même que la 5^e.

OBSERVATION VI.

H... Pauline. Diagnostic : Schizophrénie. Age : 32 ans. Date d'entrée : 16 décembre 1936.

Antécédents personnels : Née le 7 février 1904. Aucune maladie antérieure. Malade normale jusqu'en Août 1933. Changement de caractère dès 1931. Mariée en 1924 à 19 ans, a eu un enfant en 1928. N'a pas fait de fausse couche.

Antécédents héréditaires : Père mort à 45 ans des suites de la guerre. Mère bien portante.

Début des troubles : Août 1933 par obsession de meurtre : avait peur de faire du mal à son enfant, était lasse, ne s'intéressait plus à rien.

1^{er} internement en maison de santé, de Mai 1934 à Août 1934. 2^e internement à St-Maurice : de Septembre à Février 1935. 3^e internement dans le service : d'Octobre à Novembre 1935. 4^e internement dans le service : Janvier 1936. On note les mêmes phénomènes obsessionnels, avec céphalées, crises de larmes, sentiment d'étrangeté (elle est un corps sans vie) et de dépersonnalisation. Des idées de transformation corporelle : (Elle aurait eu un corps de serpent, une nuit, sa main aurait été transformée en pied de cheval). Frigidité antérieure.

A sa dernière entrée dans le service en Décembre 1936, présente un état discordant, avec excitation légère, sourires, émotivité, limitation du contact interpsychologique, réponses vagues, opposition. Pseudo-incohérence schizophasique (quelques formules énigmatiques). Troubles de l'identification d'elle-même et d'autrui; fausses reconnaissances; sentiment de culpabilité; ambivalence : (A voulu tuer son enfant qu'elle aime). Conscience partielle de son état morbide.

Actuellement l'état mental est identique. La malade s'occupe à des travaux d'aiguille — incapable de réponses adaptées et cohérentes avec conceptions délirantes vagues à thèmes multiples.

Examen physique :

Réflexivité normale.

Poumons : crises d'asthme, poussées de bronchite, infections rhinopharyngée, sinusites antérieures.

Sang : B. W. négatif. Urée 0,45. Examen gynécologique : col et utérus normaux.

Menstruation : Apparition des règles, 29 août 1936. Aménorrhée jusqu'au 18 octobre 1936. Réglée en Décembre, Janvier, Février 1937. Abondance des règles normales. Aménorrhée actuelle.

La folliculine est dosée le 25 novembre 1937, elle est de 30 unités; le 16 décembre 1937 de 20 unités.

Traitement : ondes courtes du 16 juillet 1936 au 20 octobre 1936, puis isohypophyse et hormovarine.

Malade transférée non guérie.

OBSERVATION VII.

Es., Anna. Diagnostic : Schizophrénie. Age : 27 ans. Entrée dans le service le 24 avril 1937.

Antécédents personnels : née le 24 décembre 1910.

Enfance et adolescence normales. Instruction convenable : bachelière, puis étudiante en droit (reçue à son examen de 1^{re} année).

Antécédents héréditaires : Père âgé de 61 ans, rhumatisant, asthmatique. Mère, 60 ans, un peu nerveuse.

Pas d'hérédité vésanique. 3 autres enfants bien portants : âgés de 30, 29, 24 ans.

Début des troubles : le 14 mai 1935. Brusquement, à table, crise d'anxiété avec pleurs, cris : « qu'on me tue, je ne veux pas le voir ». Mutisme et agitation consécutives. Traitée en maison de santé, de Décembre 1935 à Février 1937. Aucune amélioration des troubles n'est constatée. Elle est plus amaigrie. Le 10 mars 1937, entre à la maison de santé de la Malmaison : on note : « mutisme, indifférence. Suggestibilité, refus d'aliments ».

A son entrée dans le service : en Avril 1937. On constate un mutisme obstiné avec petits sourires figés, une inaffectivité complète, un mauvais état général avec anémie. Quelques barrages, des attitudes autistiques.

Actuellement : A l'interrogatoire répond par des grimaces, ne présente ni dépression, ni agitation, ni confusion mentale. S'occupe à des travaux d'aiguille, mais se refuse à toute activité intellectuelle. Alimentation parfois difficile. Inactivité, indifférence apparente, mutisme, docilité extrême.

Examen physique : Maigreux, hypertrichose modérée. Cœur et poumons normaux. Réflexes tendineux un peu vifs. B. W. négatif; urée 0,45; numération globulaire : globules rouges : 2.900.000.

Examen gynécologique : hymen vierge, col entr'ouvert, utérus normal; troubles des règles : aménorrhée ayant duré d'Octobre à Février 1937. Réglée normalement depuis. On note au mois de Juin une légère hémorragie vers le 14^e jour après le début des règles.

La folliculine est dosée le 1^{er} août. 6 jours après le début des règles elle est de 10 unités. 21 jours après, 35 unités.

Traitements reçus : Insulinothérapie du 17 février au 8 avril 1938. Cardiazol du 9 mai au 27 juin. Ondes courtes et 2 séries de gauzol.

Etat chronique qui persiste sans changement.

OBSERVATION VIII.

Gu., Anne. Diagnostic : Démence précoce hébéphrénocatatonique.
Age : 20 ans. Entrée dans le Service 15 juin 1936.

Antécédents personnels : Née le 30 juillet 1907 à terme. A parlé et marché normalement. Troubles gastro-intestinaux jusqu'à l'âge de 8 ou 9 ans. Maigreux, constipation habituelle. Règles douloureuses, anormalement rapprochées. Caractère renfermé, expansivité épisodique, gaieté bruyante. Profession : vendeuse.

Antécédents héréditaires : Père 60 ans, cardiaque. Mère bien portante. Une tante aurait eu des troubles mentaux. 1 frère et 2 sœurs dont l'une a fait un accès dépressif; une autre à l'âge de 8 ans aurait eu une chorée ayant duré 4 ou 5 mois.

Début des troubles : En 1934, après déception sentimentale : petit épisode dépressif léger. En Avril 1935, agitation anxieuse, se lève la nuit, descend dans la rue, croyant que la guerre était déclarée, disant qu'elle voulait sauver la France. La nuit suivante reparle d'un jeune homme auquel elle s'était intéressée antérieurement.

A son 1^{er} internement, Avril 1935, elle présentait un syndrome excito-confusionnel avec onirisme et paroxysmes anxieux, cris, poses extatiques. Refus partiel d'aliments. Elle sort guérie le 1^{er} juillet 1935.

2^e internement, Octobre 1935 : Nouvelle crise d'agitation. On notait chez elle des attitudes extatiques : excitation à type confusionnel avec semi-mutisme. Opposition, anxiété par intervalles. Sortie le 8 juin 1936 contre avis médical : présentait un syndrome hébéphrénocatatonique avec tendance à la conservation des attitudes — pseudo-hallucinations auditives. Mimique discordante. Théâtralisme épisodique et inactivité.

3^e internement, 15 juin 1936. Même état qu'à sa sortie.

Actuellement : Très améliorée, plus syntone, travaille dans le service, propre, soignée, fait des réponses pertinentes, pourtant évolution d'un délire sous-jacent. Croit qu'elle est enceinte d'un médecin du service. Sourires plus adaptés mais pensée autistique. Probabilité d'hallucinations auditives. Impulsivité épisodique. Malade adaptée à la vie de l'asile, ne réclame pas sa sortie.

Examen physique : Réflexes tendineux un peu vifs; pupilles normales. Poumons normaux. Corps thyroïde un peu gros, exophtalmie légère; tachycardie modérée; pouls à 100.

Examen gynécologique : Hymen vierge, col, corps et annexes normaux.

Règles : normalement réglée d'Avril à Juillet 1935. Aménorrhée d'Octobre 1935 à Avril 1936. Règles normales de Juin 1936 à 1938.

La folliculine est dosée le 6 août 1938, 7 jours après le début des règles elle est de 10 u. Dosée 21 jours après le début elle est de 30 unités. *Folliculinémie normale.*

Traitement : Sulfosine : 10 piqûres. 12 novembre 1935 au 18 décembre 1935. Myoral : du 15 nov. 1935. Gauroi : du 19 décembre 1935 au 18 janvier 1936. Ondes courtes : du 13 mai 1936 au 22 mai 1936. Hormovaine et Isohypophyse. Ondes courtes : du 29 mai 1936 au 7 juin. Ondes courtes : 17 juin, 29 juin 1936 : hormovarine et antélobine. Ondes courtes : 3 juillet—14 juillet 1936. Hormovarine et antélobine et du 19 au 29 juillet 1936; du 4 août au 15 août.

Cardiazol : 7 mai 1938—15 juin 1938 : 12 piqûres.

OBSERVATION IX.

BA... Hélène. Diagnostic : Schizophrénie. Age 29 ans. Entrée dans le service : 22 décembre 1937.

Antécédents personnels : Elle est née le 6 avril 1908 à Paris. Enfance normale. A 15 ans, oto-sclérose; à 16 ans 1/2 deux hémoptysies tuberculeuses. La malade est soignée pendant 6 mois au sanatorium d'Hauteville, elle en sort guérie cliniquement et radiologiquement.

Antécédents familiaux : Mère est morte tuberculeuse en 1933. Père est bien portant. Un frère est mort de méningite à 20 mois. Un oncle s'est suicidé.

Début des troubles en Mai 1935, après choc affectif à la suite d'un conflit sentimental. Brusquement apparaît un état d'agitation extrême, avec idées de persécution. Une sédation des troubles de 15 jours est notée, puis une recrudescence. Elle est soignée en maison de santé à ce moment-là et traitée par des injections de sulfosine. Elle en sort non guérie, reste indifférente, dans un état de semi-mutisme, d'opposition et de refus d'aliments. Elle est internée à nouveau le 16 novembre 1937.

A son entrée dans le service le 22 décembre 1937, on note : mutisme avec rares intervalles d'élocution normale, tendance à l'opposition avec mimique de protestation stéréotypée, inactivité pragmatique. Refus de communiquer avec le monde extérieur, attitudes variables d'affection et d'hostilité vis-à-vis du père. Quelques réactions impulsives, vols, refus d'aliments.

Le 5 janvier 1937 le diagnostic de schizophrénie est confirmé. L'état mental et le comportement sont inchangés. Dans le service, quelques périodes d'agitation paraissant coïncider avec l'arrivée des règles sont constatées.

Examen physique : Etat général précaire. Réflexivité tendineuse et pupillaire normale. Cœur normal.

Poumons : La radio montre une diminution de la transparence des deux sommets avec infiltration parenchymateuse bilatérale, une scissurite interlobaire à droite. La malade est apyrétique actuellement.

L. C. R. et sang normaux.

Examen gynécologique : col et utérus normaux.

Règles : cycle normal, abondance normale, aménorrhée de Février à Avril 1938, puis retour régulier de la menstruation.

La folliculine est dosée une première fois 5 jours après le début des règles le 4 août 1938, elle est de 10 U. R.; une seconde fois le 20 août (21 jours après le début des règles), elle est de 60 U. R.

Hyperfolluculinémie légère.

Malade traitée sans succès par sulfosine et coma insulinique.

OBSERVATION X.

DE... Diagnostic : Démence precoce. Agée de 22 ans à son entrée dans le service le 15 décembre 1930.

Antécédents personnels :

Née le 4 juillet 1908 à Rouen. Enfant coléreuse, assez difficile, volontaire, obstinée, violente (bris d'objets). Déjà vers l'âge de 7 ou 8 ans se plaignait d'être « fatiguée ». Amygdalites fréquentes. En classe, peu intelligente. Tendance à l'isolement et à l'inaction. Clinophilie. A 12 ans, adénopathie cervicale. A 18 ans, on essaie sans succès de lui apprendre un métier.

Antécédents héréditaires :

Père bien portant. Mère morte à 53 ans d'une artérite des membres inférieurs.

Début des troubles : ancien, non précisé.

Entrée dans le service avec le certificat suivant : Psychose discordante. Préoccupations hypochondriaques. Troubles cénesthésiques à localisations surtout céphaliques. Sensation de vide. Craquements dans la tête. Brûlures. Syndrome d'automatisme mental. Hallucinations psychiques. Voix dans la tête. Enoncé des paroles et des actes. Contenu indifférent des voix. Hallucinations olfactives. Ebauche d'idées d'influence à forme d'inhibition; pas d'idées de persécution. Indifférence affective. Stéréotypies de plaintes. Inertie. Inactivité progressive. Incurie et conscience partielle de l'état morbide. Tics moteurs.

Evolution : Se fait progressivement sans rémission vers une démence de plus en plus profonde.

2 décembre 1932. Rires discordants; idées de ruine; hallucinations auditives, gestes commandés, pauvreté idéique.

Mars 1933. Attitude autistique, yeux cachés dans sa main, cheveux épars devant son visage. Mêmes idées d'un malheur inévitable qu'elle redoute. Enoncé de choses futiles sur un ton discordant.

Juin 1935. Bris de carreaux, propos décousus. « J'ai des forces oc-

cultes... ma mère m'a conduite à Bon Secours — ça fait des vœux ».

Conserve toujours sa main gauche devant les yeux.

Janvier 1937 : Toujours couchée, cachée sous ses draps, mutisme, absence totale de contact interpsychologique. Quelques phrases stéréotypées.

« Les forces occultes, est-ce qu'elles pourraient s'en aller. Maman est morte. J'ai voulu me tuer... j'ai voulu me tuer à la gare de Lyon et à Genève ».

Est transférée le 8 février 1938 dans une autre asile. Son état mental est inchangé.

Examen physique : Quelques malformations dentaires. Cœur et poumons normaux. Vivacité des réflexes tendineux.

Examen gynécologique : vierge, col fermé, utérus normal.

Réglée régulièrement depuis l'âge de 12 ans.

Dans le service, règles d'une abondance et d'une durée normale.

Aménorrhée : de Janvier à Mars et d'Avril en Août 1933.

Examen du L. C. R. : le 17 décembre 1930.

Albumine 0,20; cytologie 0,2; Benjoin : 00000, 02220, 00000.

Sang : B. W. négatif. Formule sanguine normale.

Traitements :

Narcothérapie du 4 Août 1932 au 21 août 1932.

Sulfosine du 6 avril au 19 mai 1936.

Oléochrysine du 7 avril au 13 juillet 1932.

Gaurol et huile cholestérinée du 26 mai au 3 juillet 1936.

La folliculinémie est dosée le 22 décembre 1937 : on trouve 20 U. R. au 7^e jour du cycle menstruel et de 35 à 40 U. R. au 21^e jour du cycle.

Folliculinémie normale.

Chez ces 5 malades, démentes précoces indiscutables, nous notons que le taux de la folliculine n'est pas déficitaire. Il est difficile de mettre en parallèle nos résultats avec ceux de nos prédécesseurs. GEORGI et FELS avaient ébauché une discrimination entre des malades aménorrhéiques et des malades réglées normalement, mais leurs résultats avaient été dans ces deux éventualités univoques, leurs conclusions obligatoirement incertaines. OSTERREICHER ne trouva pas toujours des incréctions diminuées. Il pensa que les choses se passaient différemment chez les hétérophrènes, les catatoniques et les paranoïdes. KAFKA fait des remarques intéressantes. SEARS, MORTER, MARIE SIMONSEN trouvent que la plupart des malades avaient des taux d'hormone inférieurs à la normale.

Toutes les considérations basées sur ces faits sont dubitatives et ne se prononcent pas sur le point précis de savoir si c'est le trouble mental qui est primitif ou la modification endocrinienne secondaire lorsqu'elle existe.

Des travaux de nos prédécesseurs, il se dégage l'idée qu'on aborde en ce domaine une matière chaotique qui n'a livré aucun de ses secrets. On aurait pu même injustement croire que ces chercheurs ont vainement essayé de rattacher une perturbation endocrinienne dont la cause pouvait être contingente, à un désordre mental; qu'en somme tout n'était qu'hypothèses et coïncidences. On peut penser à la lueur des théories nouvelles que les désordres psycho-biologiques ont perdu de leur caractère mythique, et pourraient trouver une explication logique.

Notre façon de procéder dans ce domaine et les résultats que nous ont permis d'obtenir notre plan de travail, nous suggèrent plusieurs réflexions.

Tout d'abord il permet de faire une distinction très nette entre des états aigus et des états chroniques. Nous ne saurons peut-être jamais ce qu'au stade initial de la démence précoce il se passe exactement; les déductions tirées de recherches comme les nôtres, portant sur des organes si éloignés du niveau où se situe un trouble ne peuvent être qu'approximatives, de plus les rapports qui unissent le système nerveux et les glandes sexuelles ne sont pas directs, comme nous le verrons plus loin. Mais pourtant nous savons par quels liens sont unies les glandes sexuelles et l'hypophyse —, que le fonctionnement de celle-ci dépend en partie des formations de la base du cerveau, que les perturbations des centres neuro-végétatifs peuvent retentir sur elle et par contre-coup sur les glandes sexuelles, qu'une cause quelconque (choc émotionnel, inflammation, traumatisme ou autre...) peut désorganiser l'harmonie de ces centres.

Ces notions vont nous permettre d'expliquer nos résultats. Si nous mettons en parallèle ceux que nous avons trouvés dans les deux groupes de malades étudiés, on voit qu'ils diffèrent totalement. Dans les cas aigus nous avons vu que fréquemment la fonction ovarienne était perturbée et fait curieux, dans le

sens d'un hypofonctionnement. L'aménorrhée qu'on peut relever à ce stade de la maladie est hypohormonale. Il est possible que les résultats obtenus par les autres auteurs n'ayant pas pris soin de distinguer les différentes périodes de l'affection aient pu à cause de cela être dissemblables quoique en majorité révéler un hypofonctionnement. Dans la plupart des cas chroniques la fonction ovarienne était rétablie, et les doses d'hormone enregistrées de l'ordre de celles qu'on a l'habitude d'observer à l'état normal. Par conséquent une fonction primitivement désorganisée a pu se restaurer par la suite et cela sans que l'état mental se soit amélioré. Il est logique donc de penser que cette fonction est indirectement en rapport avec le processus pathologique qui a provoqué le trouble mental. Dans les cas qui ont guéri, on a vu que la menstruation ne s'est pas toujours rétablie spontanément, mais à l'aide de médications qui n'auraient peut-être pas donné les mêmes résultats en pleine période aiguë. On pourrait faire dépendre les désordres cérébraux de la schizophrénie d'une perturbation des sécrétions hormonales si on voyait parallèlement disparaître le trouble mental et le trouble ovarien, ou si une thérapeutique par les préparations d'hormones sexuelles avait donné toujours de bons résultats. Or il n'en est pas toujours ainsi. Il est plus rationnel de penser que le trouble hormonal, quand il existe, *est secondaire au processus nerveux*. Mais pourquoi alors avons-nous observé, et cela indépendamment de toute atteinte locale des perturbations, de la sécrétion de l'hormone ovarienne dans les états aigus. Le trouble atteindrait-il une connexion hypophyso-hypothalamique et retentirait-il ainsi sur la fonction ovarienne, puis s'éteignant peu à peu tout en causant des séquelles mentales, laisserait-il une fonction primitivement désorganisée se rétablir ? Il est possible que les choses se passent ainsi, il est possible que d'autres facteurs interviennent. Il est intéressant de comparer cela avec ce que les données anatomiques nous apprennent sur les connexions hypophysaires et sur l'existence qui semble prouvée d'une fonction neurocrinienne. Nous reviendrons plus longuement sur toutes ces données.

La traduction dans le domaine pratique et clinique est qu'un

dosage de folliculine dans un état schizophrénique aigu peut donner des renseignements intéressants sur la fonction hypophysaire qui est si difficile à explorer, et partant sur des fonctions sous-thalamiques et peut-être neurocriniennes. Dans un état chronique, il peut renseigner sur la marche du processus, lorsque les désordres provoquant le trouble mental ne se situent pas trop loin des centres régulateurs des fonctions hormonales.

On voit pourquoi au point de vue thérapeutique il ne faut pas attendre beaucoup d'un traitement par les extraits de glandes sexuelles dans une affection où le trouble sexuel semble n'être qu'un reflet de perturbations plus haut situées. Un traitement par les extraits hypophysaires paraît plus rationnel quoique ne s'adressant pas spécialement à la cause même de la maladie. Notons qu'il peut donner des résultats parfois intéressants dans certains cas.

Du nombre restreint des malades que nous avons étudiés, nous avons tiré des conclusions peut-être osées. Pourtant au moment où nous terminions ce travail a paru l'important mémoire de Henri EY et Mme BONNAFOUS-SÉRIEUX sur « Etudes cliniques sur la démence précoce ». Dans cette étude portant sur 128 observations de déments précoces anciens, nous avons pu constater que dans l'immense majorité des cas, la menstruation ne présentait aucun trouble, « fait contrastant, disent ces auteurs, avec les troubles si fréquents des fonctions ovariennes apparaissant au début de la maladie ». Cela concorde bien avec ce que nous avons observé.

CHAPITRE IX

ETATS D'EXCITATION

A) Etats maniaques.

Nous avons distingué dans les états d'excitation les états maniaques purs et les états confusionnels.

Dans un premier chapitre nous avons décrit des états maniaques du groupe de la psychose maniaque dépressive pour la plupart. Il est bien entendu que nous avons éliminé autant qu'il a été possible tous les états organiques pouvant revêtir un aspect maniaque et les états maniaques symptomatiques de débuts précoces.

Dans un second chapitre nous avons examiné quelques malades présentant un syndrome de confusion mentale, d'origine digestive, puerpérale, émotive ou indéterminée.

Avant d'entreprendre l'examen de chaque cas, il nous a paru intéressant de rapporter quelques travaux expérimentaux ayant pour but de mettre en évidence l'action de la folliculine sur l'activité spontanée de l'animal.

Dès 1924, SLONAKER chercha à déterminer les facteurs qui produisent les variations rythmiques de l'activité chez la rate.

Il plaça des animaux dans des conditions identiques de nourriture, de température, de milieu, de conditions atmosphériques. Il enregistra les modifications de l'activité au moyen d'une cage spéciale. Il constata que les conditions atmosphériques n'avaient qu'une faible influence sur l'activité et parvint à éliminer tous les facteurs exogènes.

Il en conclut que les exagérations d'activité sont dues au cycle oestral, par conséquent en relation avec l'hormone folliculaire.

WANG signala l'absence de variations de l'activité avant la puberté, et montra que ces variations se reproduisent régulièrement tous les 7 jours. Par le contrôle des frottis vaginaux, il en déduisit que le maximum d'activité se produisait au moment de l'oestrus.

Il ne retrouva pas ce rythme après la ménopause, ni chez le mâle.

HOSKINS, en 1925, étudia les effets de la castration sur l'activité des rats. Il examina 16 rates castrées et les compara avec 16 témoins au moyen de cages inscriptrices automatiques. Au 12^e jour de la castration, les animaux castrés ont commencé à être en retard sur les animaux témoins. Le rapport au bout du 50^e jour a été le suivant : 15.142 révolutions pour 3.283.

WANG, RICHTER et GUTTMACHER, la même année, étudient l'activité du rat mâle castré auquel ils greffent des ovaires. Ils trouvent une majorité de cas, une augmentation marquée de leur activité. Chez quelques-uns même des périodes d'activité semblables à celles de la femelle. Histologiquement ces greffes présentaient des follicules de de Graaf, des ovules, des corps jaunes, mais n'avaient pas l'aspect d'ovaires normaux. Chez les animaux où aucune modification de l'activité n'avait été constatée, les greffes s'étaient complètement résorbées.

BUGBÉE et SIMMOND, en 1926, injectèrent à des rates castrées de l'hormone folliculaire. Ils injectent à des intervalles convenables des doses appropriées qui déterminent des périodes de rut artificiel pendant lesquelles l'activité est augmentée de la même façon que chez les rates normales pendant les périodes de rut normal. Mais après cessation des injections, l'activité volontaire diminue jusqu'à un degré plus bas qu'antérieurement.

RICHTER et VISLOCKI, en 1928, étudient l'activité du rat mâle et femelle castrés après greffe testiculaire. Ils constatent que l'activité a été augmentée dans quelques cas seulement.

DURRANT, en 1930, traite d'une façon continue pendant 11 jours par des injections d'extraits ovariens, des rates non castrées. Il ne constate aucune modification de l'activité.

BILLINS, en 1934, étudie par une méthode spéciale pour enregistrer l'activité humaine, les variations cycliques de l'ac-

tivité motrice en relation avec le cycle menstruel de la femme. Il constate une augmentation d'activité post-menstruelle qui diminue lentement jusqu'à la période menstruelle suivante. Il suppose qu'il existe une relation entre l'activité, la quantité de substance oestrogène du sang et la menstruation. Il note que tous ces phénomènes sont modifiés par l'administration d'extraits thyroïdiens.

Sans chercher à identifier de simples constatations expérimentales à ce qui se passe en clinique humaine, il est intéressant de constater la concordance des conclusions qui se dégagent de ces recherches d'auteurs divers : A savoir que la folliculine a un pouvoir stimulant sur l'organisme, sur le système moteur, sur le métabolisme en général.

Il nous paraît intéressant de rapporter quelques constatations que nous avons faites à propos des modifications psychiques produites sous l'effet du benzoate de di hydrofolliculine chez des patientes qui ont bien voulu se prêter à l'expérience.

L'une d'elle constate, quelques heures après une injection de 10.000 u. I de benzoate de di hydrofolliculine, un bouleversement complet de son état psychique. Ce trouble persista environ 12 heures et disparut. La patiente le décrit ainsi :
 « Ma démarche devint inconsciemment plus rapide. Je parcourus vivement le trajet qui me séparait de chez moi, pourtant rien ne m'y obligeait, c'était plus fort que moi, j'aurais presque courru. Je me sentais légère, agile. Malgré qu'il fut tard, je me couchais sans avoir sommeil, j'aurais lu toute la nuit. J'étais très gaie, je riais pour des riens. Je n'aurais pas voulu que cet état disparut tant il était agréable. Je me sentais des trésors de tendresse. Je trouvais tout très beau autour de moi. Aucun souci ne venait assombrir mon âme. Je n'avais jamais été si heureuse ». Signalons outre les troubles du sommeil, quelques arthralgies, quelques troubles vasomoteurs, une soif vive et un degré marqué *d'érotisme*.

Nous avons injecté la même dose à une autre patiente, nous n'avons constaté d'autres troubles qu'une agitation anormale, mais légère.

HEUYER et LAMACHE signalant les phénomènes psychiques

constatés au cours des jours qui précèdent la menstruation, montrent qu'à côté des troubles du caractère, d'agacement, de petites réactions anxieuses, d'insomnie, il existe des phénomènes de mentisme importants parfois.

SCHRIJVER et HEITZBERGER rappellent pourtant la rareté des psychoses qui se reproduisent suivant une périodicité mensuelle.

Des travaux d'un autre ordre délaissant le côté clinique s'attaquent au fond du problème et recherchent les variations de l'hormone folliculaire dans les états d'excitation.

OSTERREICHER, en 1934, dans 5 cas de manie, trouve une élimination d'hormone très faible de l'ordre de 10 u. s. Il cite une observation d'une maniaque chez laquelle il examina conjointement l'hormone folliculaire dans le sang et dans l'urine; il trouva dans le sang des valeurs de l'ordre 8 u. S. par litre.

Nous ne connaissons actuellement aucun autre travail d'ensemble sur ce dernier point.

Nous avons étudié 6 cas de manie dont 5 peuvent entrer dans le cadre de la psychose maniaque dépressive et un accès maniaque isolé peut-être le premier d'une série d'autres.

1^{er} cas. — C'est une malade âgée de 25 ans, qui entre dans le service au cours de son 1^{er} accès d'agitation. Nous avons insisté sur cette observation. Elle nous a paru particulièrement instructive. Nous avons pu observer longuement la malade et pratiquer de nombreux dosages à très peu de jours d'intervalle. Il nous permirent de suivre l'évolution de la maladie, les effets du traitement. Aucune variation dans la courbe folliculinique n'est passée inaperçue. Nous en avons tiré des conclusions d'une grande importance.

OBSERVATION XI.

B... Jeanne. Diagnostic : Etat d'excitation maniaque. Age : 25 ans. Date de la dernière entrée : 4 décembre 1937.

Antécédents personnels : Née le 28 avril 1912. Rien de spécial dans l'enfance. Enfant de caractère doux, affectueuse, intelligente. Obtient son brevet élémentaire en Juin 1928 à 16 ans. A ce moment, surmenage

scolaire, amaigrissement, irritabilité. Interrompt ses études en Avril 1929.

Règles fréquentes et abondantes. Régée à 12 ans : 1925.

1^{er} accès : Le 15 août 1929, début des troubles. Interprétations vagues état de dépression qui s'accroît : pleurs, anxiété, asthénie, puis quelques jours après : apparition d'un état d'euphorie, avec excitation, danses, chants, d'une durée de 8 jours, puis nouvel état dépressif. Règles très irrégulières, ont disparu au moment de son 1^{er} accès.

Entre à Henri Rousselle le 15 octobre 1929 : on porte à l'entrée le diagnostic d'état d'excitation atypique avec anxiété. Hallucinations auditives. Onirisme terrifiant. Réactions anxieuses, bris de carreaux, violences contre le personnel. Amaigrissement marqué. La probabilité d'une évolution chronique est supposée.

Plusieurs médecins qui l'ont examinée arrivent à des conclusions différentes sur son diagnostic. Pour les uns, c'est un syndrome hétérophrénique avec léger affaiblissement intellectuel; pour d'autres, confusion mentale agitée.

Evolution du 1^{er} accès : Le 26 novembre on note quelques éléments dépressifs anxieux avec phénomènes oniroïdes. Les troubles s'améliorent rapidement.

La sortie est accordée le 1^{er} février 1930. En somme, état pathologique caractérisé par alternances de dépression anxieuse et d'excitation hypomaniaque.

2^e accès : 23 juin 1933 au 18 juillet 1933.

Après son 1^{er} accès, travaille pendant 1 an comme institutrice libre, puis en Février 1930 passe le concours d'admission à l'Ecole des Infirmières de la Salpêtrière. Passe bien sa première année, réussit à ses examens, part en vacances. Reprend en Octobre 1932. En Décembre 1932, grippe ayant duré quelques jours (*pleurite* !). Au bout de 15 jours, état de dépression, fatigue générale. Manque d'entrain, difficulté à comprendre ses cours et à fournir un travail intellectuel. Préoccupation hypochondriaques. Troubles des règles : aménorrhée pendant les 6 mois qui ont suivi. Le 19 mars 1932, état d'excitation, logorrhée, fuite des idées, incohérence. On l'admet dans le service du Dr Crouzon. Est camisolée quelques jours. Amélioration passagère puis rechute. Très agitée. est emmenée à Ste-Anne.

A son entrée : agitation intense avec cris, chants, alternances d'accès de dépression, encore bien orientée, affectivité conservée. Interprétations. Fausses reconnaissances, anxiété, agitation nocturne, éréthisme émotif, obtusion.

Troubles des règles : Dysménorrhée habituelle. A chaque crise correspond un état d'aménorrhée ou d'oligoménorrhée transitoire.

Amélioration des troubles le 18 juillet 1933 : malade calme, lucide. En même temps que cette amélioration : disparaissent les troubles des règles.

3^e accès : 18 octobre 1933 au 14 mai 1934.

Dans l'intervalle des 2 accès, est partie dans sa famille dans l'Aveyron. Règles normales de juillet à octobre. Vers le début d'octobre, les règles sont beaucoup moins abondantes que d'ordinaire : elles s'accompagnent de malaises, prurit généralisé, avec angoisse. Dans la nuit du 8 au 9 novembre, elle est réveillée vers 3 heures du matin comme par une secousse électrique. Le lendemain était angoissée, abattue, incapable de manger, est ramenée à Paris, et de la gare est dirigée sur Henri Rousselle.

A son entrée à Henri Rousselle on note : un état confusionnel avec excitation intense, propos incohérents euphoriques, et anxieux. Idées de tranformation, inquiétude. Se croit au milieu de fausses malades, ne comprend rien à ce qui l'entoure. Craintes d'empoisonnement. Interprétations des propos entendus autour d'elle. Anxiété, turbulence, impulsions violentes subites.

Examens sérologiques : sang et liquide L. C. R. : normaux.

On constate en outre chez elle des idées de transformation, et sentiment d'étrangeté avec quelques éléments de la série schizophrénique : réponses à côté, bizarreries, restrictions alimentaires, barrages de la pensée.

En somme, les points principaux de son état sont un mélange d'excitation et de dépression, d'anxiété et d'euphorie; éléments du syndrome maniaque, des signes de discordance qui font porter le diagnostic de schizophrénie à poussées évolutives sur un terrain bacillaire (antécédents de pleurite à 17 ans).

19 octobre 1933 : dans le service, conversation très décousue, fuite des idées, association d'idées bizarres. « Mon dossier est là, il faut s'incliner devant la volonté d'un chef. Qu'y a-t-il donc ? Je n'ai pas fait d'ordonnance ». Ne peut fixer son attention. Idées incohérentes. S'arrête brusquement dans l'expression de sa pensée. Voix voilée, teint pâle, aspect fatigué.

13 novembre 1933 : s'est agitée sans raison, déambulant dans sa chambre, a déchiré son matelas, a refusé de s'alimenter.

Quelques heures après critique son attitude, raconte ce qui s'est passé. Brusquement, pendant qu'on essayait de la faire boire, a rejeté tout, a émis des mots sans suite.

Il s'agit de « décharges subites » avec agitation motrice, cris, mouvements d'apparition brusque qui cessent au bout de quelques minutes. La mémoire est conservée. Elle fait quelques réponses adéquates. D'autres réponses par assonances ou par liaison superficielle.

16 novembre 1933 : refus d'aliments, grosse agitation.

18 novembre 1933 : s'est bien alimentée. Depuis la veille est plus calme, ses réponses sont adaptées.

23 novembre 1933 : calme, dit qu'elle s'est agitée, qu'on a dû la maintenir. « Je suis contente, dit-elle, je me laisse entraîner, je crie, je chante

je ne peux plus m'arrêter ». Elle entend des voix d'hommes et de femmes qui l'appellent « Jeannette, Jeanne, miss B...

25 novembre 1933 : très confuse, émet une série de mots sans lien, quoique bien orientée. Euphorique : « je suis contente... contente... » la résultante c'est que... absurdité... pour prendre des notes... » Soudain anxieuse, crie : « au secours, la bouée de sauvetage ». Calme à nouveau : « dans l'eau de la piscine, l'Enfer, le Ciel ».

Examens de laboratoire : urée dans le sang 0,50. Cholestérol : 2 gr. 17.

Examen oculaire : musculature extrinsèque normale. Pupilles : légèrement ovalaires. Réflexes photomoteurs et consensuels normaux : pas de lésion du fond de l'œil.

Examen radiologique des poumons : côté droit moins transparent que le côté gauche; opacités au niveau des hiles avec de nombreux prolongements fibreux sur le diaphragme. Quelques calcifications hilaires; cutiréaction à la tuberculine : positive.

Formule sanguine : globules rouges : 4.260.000. Globules blancs : 8.900, mononucléaires : 13, grands mononucléaires : 25, polynucléaires 76, eosinophiles : 3,5, basophiles : 0,5.

13 janvier 1934 : calme, répond correctement. Ne parle pas spontanément, mange bien. Lucidité à contenu dépressif « il y a des jours où je suis triste de ne pouvoir sortir avec les parents qui viennent me voir. Je ne crois pourtant pas pouvoir reprendre mon travail. Je ne m'intéresse à rien ».

26 janvier au 10 février 1934 : ne répond pas aux questions. Est maintenue. Logorrhée. Associations par assonances. Causticité. Aisance. Euphorie.

Le 12 février : plus calme. Fait des remarques pertinentes, prend du poids, s'alimente bien. *Ses règles sont rapprochées, abondantes.*

Le 15 mars : présentation normale. Orientation parfaite, réponses adaptées. A gardé le souvenir de sa période d'agitation, demande sa sortie.

29 mars 1934 : point de côté, à la base droite submatité. Petit souffle pleurétique paravertébral droit à la partie moyenne petits râles crépitants à la base droite, quelques frottements. Liquide pleural : citrin avec nombreux lymphocytes, polynucléaires.

Rivaltà négatif. Etat mental satisfaisant.

Sortie accordée le 14 mai 1934. Diagnostic à la sortie : état d'excitation avec confusion périodique. Troubles de l'attention et des associations. Evolution « schizophrénique » sur terrain bacillaire.

Traitement : Sulfochysothérapie : 2 séries successives. Amélioration transitoire des troubles après la première série. Rémission après la deuxième.

4^e accès : A sa sortie a repris une vie normale. A travaillé comme secrétaire de Direction dans un lycée. Quinze jours avant son entrée a manifesté quelques troubles mentaux. Maigrissait depuis 3 mois. Son accès est survenu sans cause apparente.

Début des troubles : Elle paraissait fatiguée à son entourage, avait des idées bizarres; puis une semaine avant son entrée, état d'agitation brusque. Logorrhée incohérente, puis périodes de dépression avec idées d'autoaccusation, de culpabilité. Conscience de l'état morbide : a demandé elle-même à venir se faire soigner.

A l'entrée : présente un syndrome d'excitation avec anxiété, fuite des idées, asexuisme, mentisme. Pseudo-hallucinations peu précises, mais agréables.

A l'examen : très agitée, ne peut rester en place, veut se précipiter. Ne répond pas à l'interrogatoire. Soliloques incohérents. Rires, par moments fuite des idées d'allure maniaque avec cris, chants, impossibilité de fixer son attention. Phases de semi-mutisme avec quelques éléments dépressifs.

Le 7 décembre 1938 : Idées de persécution. Croit que des appareils très perfectionnés sont installés pour entendre ce qu'elle dit. Il y a une organisation, des choses bizarres : des couvertures qui sont déchiquetées et qui se tirent. Orientation conservée. Sait qu'elle se trouve dans une clinique pour les maladies mentales. Brusquement paraît anxieuse : regards inquiets autour d'elle. Sentiment de déchéance « on ne voudra plus me donner d'emploi ». Idées d'empoisonnement.

Examen physique : aspect fatigué, malade pâle, amaigri. Tremblement émotif. Réflexes tendineux normaux. Pupilles réagissent normalement. Poumons : respiration rude au sommet droit. Cœur : bruits normaux, rapides (pouls 108). Pas de troubles digestifs.

Règles très abondantes : apparues du 5 au 8 décembre 1937; suivantes du 26 au 29 décembre, cycle de 22 jours; suivantes le 17 janvier, durée 4 jours. Puis aménorrhée.

Remarquons que le moment où l'état d'excitation atteint son paroxysme correspond avec l'arrivée de ses règles (5-8 décembre).

Le 13 décembre : On note que l'agitation a progressivement disparu, la malade reste tout de même anxieuse, bradypsychique, elle dort peu. On ne perçoit plus aucun élément maniaque.

Le 29 décembre : (règles apparues le 26 décembre) : reprise des troubles. Aspect nettement maniaque, fuite des idées, agitation, cris, chants : attitudes érotiques.

Ses règles sont apparues du 26 décembre au 29 décembre.

Malade calme dans l'intervalle de ses règles.

Le 16 janvier : le retour des règles coïncide à nouveau avec un état d'agitation du même type que précédemment (Régée le 17 janvier). Logorrhée, fuite des idées, érotisme, éléments anxieux surajoutés et

oniroïdes, fausses reconnaissances, croit qu'une de ses voisines est une artiste de cinéma connue, qu'elle se trouve dans une salle de spectacle.

Examen gynécologique : Hymen vierge, col normal, quelques pertes vaginales. La folliculine est dosée dans le sang :

Le 3 janvier 1938 : 1^{er} dosage = un peu plus de 30 U. R. dans le sang, 40 u. R. dans les urines.

Le 30 janvier 1938 : 2^e dosage = 10 u. R.

Le 2 février 1938 : 3^e dosage = 10 u. R.

Le 7 février 1938 : 4^e dosage = moins de 10 u. R.

Le 17 février 1938 : 5^e dosage = moins de 10 u. R.

Le 22 mars 1938 : 6^e dosage = moins de 10 u. R.

Traitement :

injections de corps jaune du 28 janvier au 7 février, 10 piqûres, 1 par jour, dosée à 600 u.

Le 11 mars 1938 : n'est plus agitée. Bien orientée. Critique son état antérieur. Sortie accordée le 5 avril 1938.

Antécédents héréditaires : son grand'père maternel s'est suicidé à 55 ans. Grand'oncle mort à l'Asile à 65 ans. Père mort à 56 ans tuberculeux et alcoolique.

1°) Notons que cette malade a présenté des troubles des règles fréquents et variés :

a) disparition des règles au cours de son 1^{er} accès.

b) aménorrhée pendant les 6 mois qui ont précédé son 2^e accès. Ces troubles ont persisté pendant tout le cours de son accès. Ils disparurent à sa guérison;

c) 15 jours environ avant son 3^e accès, ses règles moins abondantes que l'ordinaire s'accompagnèrent de *prurit généralisé avec angoisse*. Pendant l'accès les règles furent rapprochées et abondantes;

d) au cours de son 4^e accès, nous avons constaté qu'elles étaient abondantes avec un cycle très court et que l'état d'excitation s'exacerba au moment de leur apparition. La malade présentait en même temps un certain degré d'érotisme.

2°) Nous avons pratiqué un dosage de folliculine dans le sang et en même temps dans les urines le 7^e jour après le début des règles (le 3 janvier 1938), à la période où normalement on trouve un taux faible. Nous avons trouvé des taux très élevés de plus de 30 u. R. dans le sang et 40 dans les urines.

Nous avons institué un traitement par des injections de corps jaune le 28 janvier 1938. Après les premières injections un nouveau dosage fut pratiqué, le taux d'hormone était tombé à 10 u. R. Quelques jours après (3 jours) un nouveau dosage montrait le même taux 10 u. R.; 5 jours plus tard, le 7 février 1938. le taux variait encore, on trouvait moins de 10 u. R.; 2 nouveaux dosages furent faits : l'un 10 jours après et l'autre 33 jours plus tard. Le taux d'hormone était encore inférieur à 10 u. R.

Le traitement institué le 28 janvier, avait pris fin le 7 février, la malade avait reçu 10 injections de corps jaune à raison de 1 injection par jour.

Les règles qui auraient dû apparaître le 7 février, ne sont pas réapparues. La malade est restée aménorrhéique longtemps après sa sortie.

Dès la fin de son traitement nous avons observé un changement complet dans son état mental. Nous avons trouvé une malade calme qui travaillait à son tricot, répondait normalement aux questions, docile, s'alimentant seule. Le 10 février son état était identique, elle contrôlait son état antérieur. Le 14, elle était toujours calme, mais son faciès était un peu pâle, son regard inquiet et fuyant. Elle croyait qu'on se moquait d'elle, que tout se transformait autour d'elle. Cette recrudescence des troubles fut passagère et peu intense. Le 17, l'amélioration se confirma et la guérison s'installa définitivement vers le 11 mars. C'était à ce moment une maladie complètement transformée et absolument normale que nous examinâmes. Sa sortie fut accordée le 5 avril 1938.

Après la sortie elle est partie quelques semaines en convalescence et a repris son métier de secrétaire de lycée. Ses règles réapparurent spontanément au bout de quelques mois.

OBSERVATION XII.

I... Marie. Diagnostic : Etat maniaque. Age : 40 ans. Date d'entrée : le 22 août 1938.

Antécédents personnels : née à Pétersbourg, 29 mars 1898.

Caractère très égoïste, vaniteuse, romanesque, peu affectueuse, instruction moyenne. Passe un concours de comédie à 18 ans, récite des poèmes, est admise comme artiste à Moscou. En 1922 quitte la Russie pour aller en Amérique avec une troupe. Le succès ne l'enthousiasmait pas.

Vie sentimentale : Mariée à 18 ans pendant 3 ans. Divorce. Reste 1 an en Amérique, revint à Moscou, y resta 10 ans. Se maria à nouveau en Russie avant de partir à l'étranger, alla en tournée en Lethonie, puis en Lituanie, en Tchécoslovaquie, en Pologne, Yougoslavie. Vint en France il y a 4 ans travailler comme femme de ménage et dame de compagnie. « J'y suis venue parce que c'est un pays très libre qui convenait mieux à mon caractère ».

1^{er} accès maniaque : A l'âge de 21 ans, reste 5 mois dans une Maison de Santé à Moscou, recommence à faire du théâtre à sa sortie. Dit qu'elle a vu pendant son accès des choses merveilleuses plus belles que celles de la vie normale qui depuis ne l'intéresse plus.

A toujours été bien réglée.

2^e accès, en septembre 1935, à 37 ans.

Excitation intellectuelle, aspect maniaque, agitation. Attitudes de prière, érotisme, automutilation; s'arrache les dents avec ses doigts. Insomnie.

Guérie en octobre 1935.

3^e accès : Excitation psychomotrice avec syndrome hallucinatoire, idées, mystique d'influence. Conversations avec Jésus-Christ. Désir de mourir. Eléments oniriques, croit que la statue de Jeanne d'Arc lui a fait des signes. Euphorie, volubilité, agressivité, fuite des idées. Récits sans cohésion.

Evolution : Amélioration des troubles 8 jours après son entrée. Guérison définitive vers le 20 octobre 1938.

Examen physique :

Réflexes tendineux : rotuliens, achilléens, pupillaires : normaux.

Cœur et poumons : normaux. Foie : normal..

Examen gynécologique : normal.

Règles : aménorrhée depuis son entrée. Bien réglée antérieurement à 2 mois.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage le 26 août 1938 = 45 u. R.

2^e dosage le 3 septembre 1938 = 20 u. R.

3^e dosage le 13 septembre 1938 = 20 u. R.

Hyperfolliculinémie initiale.

C'est une malade qui a été examinée au cours de son 3^e accès maniaque. Nous notons : 1^o) la présence d'une aménorrhée polyhormonale; 2^o) que son accès a été assez court; 3^o) qu'il s'est manifesté au début par un état d'agitation intense, que le taux de la folliculine dosée dans le sang à cette période s'est montré élevé : 45 u. R., qu'avec l'amélioration spontanée des troubles a coïncidé une baisse spontanée du taux de la folliculine.

OBSERVATION XIII.

RAB... Diagnostic : Excitation maniaque. Age : 59 ans. Entrée dans le service le 17 août 1938.

Antécédents personnels : née le 15 mai 1879 dans le Pas-de-Calais. Instruction : n'a pas eu de certificat d'études. Fille de forains, famille de 10 enfants. Exerce le métier de domestique. Vient à Paris à l'âge de 15 ans, se marie à 21 ans. Fait plusieurs places, quelques conflits avec ses patrons. Caractère assez difficile. Internements antérieurs :

1^{er} internement : le 4 juin 1918 : état d'excitation avec méfiance, réticence vague, hostilité, bizarreries de l'attitude et de la mimique, idées de grandeur.

2^e internement : le 24 décembre 1926.

Poussées d'excitation sur fond paranoïaque, logorrhée, agitation inotrice, fuite des idées, euphorie, causticité.

3^e internement : 4 mai 1927. Etat mélancolique, préoccupations hypocondriaques. asthénie, découragement. Durée de l'état mélancolique : 10 mois. Sortie accordée. Le 4 avril 1928 : Guérison des troubles.

4^e internement : Le 28 avril 1928.. Etat maniaque. Excitation psychomotrice, loquacité, plaisanteries, familiarité, déclamations, rires, instabilité motrice et désordre des actes. Coquetterie. Impudence. Erotisme. Insomnie. Appoint éthylique. Attitudes théâtrales. Maniérisme. Rires. Projets ambitieux. Troubles du comportement. Erotisme : aurait relevé ses jupes devant des hommes dans la rue. Turbulence. Insomnie. Déclamations. Faciès vultueux. Tremblement des doigts. Terminaison de l'accès le 10 avril 1929.

5^e accès : Entrée le 5 août 1933.

Etat d'excitation psychomotrice avec logorrhée euphorique, tutoiement, érotisme, turbulence. Réclame du vin et des hommes. Désordre

du comportement au dehors. Réactions de B W. Meinicke et Kahn négatives.

6° accès : Entrée le 12 avril 1934. *Dépression mélancolique* avec inertie. Incapacité de tout effort, mutisme, abulie. Atteinte hépatique.

7° accès : Entrée le 17 août 1938. Excitation psychomotrice avec grossièretés, chants, turbulence, érotisme, dénudation.

Circonstances de l'internement :

Grivèlerie de taxi. Largesses antérieures, est restée sans argent. Est emmenée au commissariat.

A l'examen : Bien orientée, sait où elle se trouve. Aventure sentimentale avec un nègre : fait un exposé euphorique et satisfait de cette idylle. L'aurait connu dans la rue. Comportement vraisemblablement en rapport avec un état d'excitation génitale. Blennorrhagie consécutive.

Présentation euphorique. Exposé sans pudeur de scènes lubriques en termes grossiers. Idées mégalomaniaques. « Elle a beaucoup d'argent ». Optimisme, agitation légère, hyperexcitation psychique. Quelques hallucinations auditives.

Evolution des troubles : le 8 septembre, malade inerte, faciès calme, un peu triste, passage à un état dépressif.

Examen physique : Réflexes tendineux, cutanés, pupillaires, normaux.

Cœur et poumons normaux.

Urée dans le sang le 20-8-38 : 0,80; le 31-8-38 : 0,50.

B. W. : négatif. P. L. normale.

Examen gynécologique : utérus normal. Col un peu entr'ouvert. Pertes purulentes.

Ménopause en 1935.

Dosage de folliculine.

1^{er} dosage le 19 août 1938 = 40 u. R.

2° dosage le 26 août 1938 = 30 u. R.

3° dosage le 14 septembre 1938 = 10 u. R.

4° dosage le 4 octobre 1938 = 10 u. R.

Antécédents héréditaires : pas d'antécédents psycho-pathologiques. Père mort d'une « maladie de foie ».

Antécédents familiaux : mari mort de néphrite aiguë; fille unique de 31 ans, bien portante.

Il s'agit ici d'une malade présentant son 7^e accès, qui a eu antérieurement quelques phases de dépression, alternant avec des périodes d'excitation. Elle est ménopausée depuis 3 ans. Son accès maniaque s'est émaillé de manifestations érotiques. La folliculinémie dosée en pleine période d'hyperactivité psychique

a révélé un taux élevé à 40 u. R., le taux s'est progressivement abaissé. Il fut de 30 u. R. 2 jours après, en même temps que s'ébauchait une sédation des troubles. Brusquement la malade entra dans une phase dépressive le 8 septembre 1938. Le taux de l'hormone accentua sa chute. Il était de 10 u. R. le 14 septembre et le 14 octobre la malade se trouvant toujours dans une phase dépressive, le taux fut encore de 10 u. R.

OBSERVATION XIV.

Du.... Alice. Diagnostic : Etat maniaque Age : 46 ans. Date d'entrée : 22 août 1938.

Antécédents personnels : né le 22 octobre 1891 dans la Sarthe. Va en classe jusqu'à l'âge de 11 ans. Exerce différents métiers : matelasier, domestique, bergère, etc. Vint à Paris à 19 ans en 1910. Se maria en 1913.

1^{er} internement du 20 février 1935 au 3 mai 1935 : présentait le même état qu'actuellement. Excitation avec verbigération continuelle, cris, insomnie, jovialité. Température élevée. Etat confusionnel. Mauvais état général.

Sort le 3 mai 1935 guérie.

2^e internement le 22 août 1938. Présentation : excitation maniaque, avec logorrhée, propos incohérents, érotisme. A l'examen on note un état général mauvais avec température élevée, langue sèche, état saburral des voies digestives, constipation opiniâtre. Poussées thermiques en rapport avec un mauvais état digestif. A l'interrogatoire on note : fuite des idées avec associations par assonances « or, l'enfant d'or », etc. Faciès très mobile, instabilité continuelle, mouvements désordonnés de la tête et des membres, regards furtifs, aproxie. Chants, idées de grandeur « J'ai vidé la Seine, elle en a besoin ». Quelques idées de persécution « Ils sont là, regardez, c'est mon mari, mon frère et mon beau-frère » ; pseudo-hallucinations : « Ils causent, entendez ».

Malade transférée non guérie le 8 octobre 1938.

A l'examen gynécologique : Rien à signaler.

Règles : le 25 août, durée 3 jours, cycle de 23 jours; suivantes le 17 septembre, durée 3 jours.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage : le 26 août 1938; en période de règles : moins de 10 u. R.

2^e dosage : le 2 septembre 1938 : 8 jours après le début des règles : 30 u. R.

3^e dosage : le 13 septembre 38 : 3 jours avant les règles : 30 u. R.

Hyperfolliculinémie modérée.

Malade que nous avons examinée au moment de son deuxième accès maniaque auquel se surajoutait un élément confusionnel. Régulée normalement, avec cycle menstruel assez court.

L'examen du taux de la folliculinémie nous montre qu'à l'apparition des règles correspond une chute de la folliculinémie (phénomène normal), que le taux de la folliculine se relève très vite pour atteindre 30 u. R. dès le huitième jour du cycle, que le taux se maintient à ce niveau jusqu'à la fin de l'intermenstrum. Nous dirons qu'il y a une hyperfolliculinémie modérée.

OBSERVATION XV.

GR... Diagnostic : Etat maniaque. Age : 40 ans. Entrée dans le Service, le 8 avril 1938.

Antécédents personnels : malade née le 1^{er} mai 1898 dans le Jura. Elevée au couvent. Légère hostilité envers sa mère. Dissensions familiales. Père séparé de sa mère. La malade part en Angleterre. Reste deux ans, y fait des études de dentisterie jusqu'en 1921. A 23 ans, aventure sentimentale, connaît un jeune homme étranger. Son père s'oppose à son mariage. Elle part en Belgique, y reste 2 ans 1/2. Continue ses études dans un Foyer américain, demande une bourse pour un séjour en Amérique, l'obtient, part aux Etats-Unis, y reste 1 an. Tombe malade à cette époque par surmenage, fatigue (1923-24). Veut entrer au couvent aux Etats-Unis. Le directeur chargé des boursières s'y oppose. Se repose dans un orphelinat quelques mois. Puis apprend le Taylorisme, « méthode qui consiste à faire le maximum de rendement dans un minimum de temps ». Est employée dans les bureaux d'une usine. Veut toujours entrer au couvent. Quitte son emploi. Part au Guatemala comme professeur de lycée. Y reste 1 an. La Directrice du lycée la trouve trop instable. Elle revient à Paris, toujours animée du désir de satisfaire sa vocation religieuse. Mais ne s'entend pas avec la religieuse à laquelle on l'avait recommandée.

Donc caractère instable, malade ne pouvant garder longtemps le même emploi, vivre au même endroit.

1^{er} accès : séjour à l'asile de Maison-Blanche de juillet 1936 à mars 1937 (Excitation maniaque).

2^e accès : Entrée dans le service le 8 avril 1938.

Présentation : humeur changeante, malade tantôt euphorique, tantôt déprimée. Suractivité intellectuelle prédominante, préoccupations multiples et changeantes d'ordre amoureux et social. Activité excessive. Réclamations. Conscience de son agitation.

A l'interrogatoire : émet quelques idées de persécution, érotisme, revendications réitérées, agressivité par intervalles. hypersthénie. Est encore en traitement dans le service. Son état persiste inchangé.

Examen physique : Réflexes tendineux vifs, pupilles égales réagissant bien à la lumière. Poumons et cœur normaux. T. A. au Vaquez : 15/9 1/2

Examen gynécologique : petit utérus en position normale. Sujet vierge.

Règles : Aménorrhée en avril et mai. Régulée en juin : 6 juin, durée 3 jours (cycle de 30 jours) en juillet : 6 juillet, durée 5 jours; en août : 4 août, durée 5 jours : cycle de 29 jours.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage le 24 août 1938 : 30 u. R. : 2 jours avant l'arrivée des règles.

2^e dosage le 1^{er} septembre 1938 : moins de 10 u. R. : 6 jours après l'apparition des règles.

Folliculinémie normale.

Malade que nous examinons au cours de son 2^e accès d'excitation.

Malade ayant eu quelques phases d'aménorrhée. Sa folliculinémie est dosée au moment de menstruations normales.

2 jours avant l'apparition des règles, le taux trouvé était de 30 u. R., 6 jours après le début des règles, il était inférieur à la dose de 10 u. R. Cela reproduit les schémas classiques de la folliculinémie normale.

OBSERVATION XVI.

Lr.. Geneviève. Diagnostic : Excitation maniaque post-confusionnelle. Age : 16 ans. Date d'entrée : 24 novembre 1937.

Antécédents personnels : Née le 1^{er} janvier 1921 avant terme à 6 mois 1/2. Abscès froid du cou à l'âge de 6 mois. A quatre ans : coqueluche qui a duré 1 an. A toujours été turbulente, nerveuse. Sujette aux épitaxis, syncopes. Forte hémorragie après extraction d'une dent.

Début des troubles : Depuis 5 ou 6 mois oublis fréquents. Réactions vives à l'égard de son entourage. A d'autres moments était douce, gentille. Le 1^{er} novembre, au déjeuner de midi, demande à aller se coucher, tombait de sommeil. Le soir se met à invectiver sa tante.

Lui dit des grossièretés, lui fait des menaces. Est conduite à l'hôpital Tenon à 10 heures du soir et de là à Ste-Anne.

A l'entrée : présente des signes d'agitation hypomaniaque avec logorrhée, cris, chants, pleurs, dénudation, désorientation dans le temps et l'espace, maniérisme, frayeurs. A été hospitalisée 15 jours à Tenon sans amélioration. Présente des reliquats oniriques. Tendances à la somnolence, asthénie marquée. La céphalée a disparu.

Dans le service : est souriante, volubile par intervalles. Fatigable dans l'effort intellectuel. N'est pas débile. Sait qu'elle est allée à l'hôpital Tenon il y a trois semaines parce qu'elle éprouvait une céphalée tenace, se plaignait d'avoir eu l'impression de brouillard devant les yeux. Elle dit : « Je divaguais. Il me semblait que l'on allait me faire du mal. Je rêvais beaucoup ».

Huit jours auparavant était confuse : ne reconnaissait pas son entourage. Anxiété. Idées de persécution à l'endroit d'une vieille tante. Eléments oniriques : croyait être réveillée la nuit par elle. 15 janvier : Excitation persistante, logorrhée, chants, euphorie. Agitation extrême par intervalles. Rires incoercibles.

Antécédents héréditaires : mère morte à 50 ans d'aortite. Grand'père paternel : mort à 39 ans. Grand'père maternel alcoolique mort à 55 ans.

Examen physique : Réflexes tendineux et pupillaires normaux. Cœur et poumons normaux.

Examen gynécologique : hymen vierge. Col normal. Quelques pertes vaginales. Petit utérus.

Malade normalement réglée en novembre, décembre, janvier, février, mars. Cycles menstruels : 25 novembre-19 décembre; du 19 décembre au 19 janvier (31 jours); 19 janvier-11 mars; phase d'aménorrhée, 11 mars-10 avril (30 jours).

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage : le 18 décembre 1937 : 1 jour avant l'apparition des règles : 20 u. R.

2^e dosage : 12 jours après le début : moins de 10 u. R.

3^e dosage : 8 février : 3 jours avant les règles : 30 u. R.

Folliculinémie normale.

Traitement : Sulfoleochrysine du 21 février au 20 avril 1938. Sortie guérie le 4 juin 1938. Début de l'amélioration des troubles : en mars 1938.

Malade jeune ayant présenté un premier accès qui a guéri au bout de 8 mois. Menstruations normales entrecoupées, d'une phase d'aménorrhée en rapport possible avec le traitement par la sulfosine. La folliculinémie est dosée une première fois, un

jour avant l'apparition des règles, elle est de 20 u. R.; 12 jours après le début de 10 u. R.; un 2^e dosage effectué 3 jours avant ses règles montre la présence d'un taux de 30 u. R.

Nous la considérons malgré de légers écarts comme normale.

De cette étude il ressort qu'au cours de l'accès maniaque nous avons souvent noté une élévation du taux de la folliculine sanguine. Quelle en est sa signification ? Ce trouble est-il la cause ou la conséquence du désordre mental ? Qu'il soit la conséquence, cela est possible, qu'il en soit la cause il n'y a rien là encore qui doive nous surprendre. D'autres exemples d'un ordre analogue nous permettent de le penser. Nous estimons avoir un nombre d'arguments, du moins dans un cas, suffisants pour y croire.

Comme nous l'avons signalé plus haut, nous avons étudié tout particulièrement la malade B. Jeanne. Nous pensons que par suite des résultats du traitement, des variations consécutives du taux de l'hormone circulante, des dosages effectués, contrôlés les uns par les autres, faits en même temps dans le sang et dans l'urine, répétés et trouvés concordants à quelques jours d'intervalle, de l'amélioration consécutive au traitement, de la chute concomitante du taux de l'hormone, l'origine hormonale de cet état psychopathique n'est pas douteuse.

Que dire des autres observations rapportées. Sur les 5 autres cas d'accès maniaques nous avons trouvé dans 3, des taux d'hormone folliculaire élevés et s'abaissant en même temps que tombait l'excitation psychique.

Cette constatation est intéressante, mais elle ne peut par contre ici entraîner à elle seule la conviction. Dans 2 autres cas, nous avons trouvé une folliculinémie normale. Il est donc hors de doute que l'état d'excitation n'avait ici aucun rapport avec l'hyperhormonémie.

Si donc il est admis qu'un accès maniaque peut être produit par une hypersécrétion folliculaire et qu'un autre pas, on peut penser que l'accès maniaque relève de causes différentes.

Il nous semble donc qu'il ne s'agira pas de chercher quelle est l'origine de l'état maniaque ou de la psychose maniaque dépressive, mais quel est pour chaque cas de manie le fac-

teur en cause. Cette façon de voir suppose donc la mise en œuvre de moyens de laboratoire extrêmement puissants, car les méthodes qui sont à notre disposition ne sont pas encore simples.

Des travaux parurent récemment sur la question des troubles endocriniens dans les états d'excitation dans son rapport sur « Les troubles endocriniens dans les états d'excitation ». TUSQUES aboutit à des conclusions semblables. Il n'admet pas l'autonomie de la psychose maniaque dépressive et préconise un examen de tout le système endocrinien du malade, afin, dit-il de dresser un bilan aussi complet que possible des troubles tant humoraux que cliniques qu'il présente. Cela serait l'idéal, si c'était possible. Nous ne croyons pas que l'état actuel de l'endocrinologie le permette. Il est possible en effet que le système endocrinien soit plus particulièrement intéressé au cours de cet état psychopathique, mais quels sont les moyens dont nous disposons pour l'explorer. Le test de Ferrier a fait naître de grands espoirs. Nous l'avons utilisé souvent. Sa simplicité, sa rapidité représente tout ce qu'on pouvait souhaiter. Mais que d'incertitudes porte en lui ce moment si fugace qui indique la fin de la réduction de l'oxyhémoglobine, qui échappe parfois à l'œil le plus interrogateur le plus attentif. Que d'examen douteux pour quelques examens sûrs dont les vérifications par des tests qui ont fait leurs preuves ont montré souvent l'inexactitude.

Angle, d'impédance, interférométrie, sont tombés aussi en peu de temps dans l'oubli.

Les autres tests, dosages d'hormone gonadotrope, dosage d'hormone mâle, sont sur le type de ceux qui servent au dosage de l'hormone folliculaire, ils ont une valeur certaine.

Le test d'Aron ne peut renseigner que sur l'hormone thyroïdienne et encore dans une certaine mesure. Le métabolisme basal est pratiquement inutilisable dans les états d'excitation.

Nous devons pour l'instant attendre que les techniques soient devenues plus sûres et plus simples. L'idéal serait de pouvoir par exemple, doser pondéralement ou colorimétriquement toutes les hormones. Ce n'est qu'à ce moment qu'on pourra vraiment

se faire une idée exacte des fonctions endocriniennes. Et de tous les tests qu'on emploie maintenant, c'est le test d'Allen et Doisy qui donne le plus de sécurité.

C'est pourquoi nous l'avons employé.

Depuis longtemps on a pensé qu'il était intéressant de connaître exactement l'état du système endocrinien des maniaques. Certains même avaient eu l'attention attirée vers l'étude des glandes sexuelles dans cette psychose. Il nous est particulièrement agréable de rapporter qu'on avait déjà traité les maniaques par des extraits de corps jaune. Le P^r CLAUDE le signalait en 1908, COQUELIN de même dans sa thèse inaugurale en 1926 et récemment MM. XAVIER et Paul ABÉLY. Voilà comment ces derniers auteurs eurent l'idée d'instituer cette thérapeutique. On sait l'hypothèse qu'ils ont émise sur la pathogénie de l'accès maniaque : Partant de constatations expérimentales, ils pensent qu'il est dû à une hyperproduction d'hormone gonadotrope. Ils affirment que les urines des malades qu'ils ont examinées injectées à la souris ont donné la réaction de Zondeck. En 1937, complétant leur pensée, ils présentèrent de très ingénieux aperçus sur la question et que nous allons résumer ainsi :

La constatation de signes de virilisme, pensent-ils, est fréquente chez les maniaques, ces signes sont sous la dépendance chez l'homme, de l'hormone mâle, chez la femelle de l'hormone dont la composition chimique est la plus voisine de l'hormone mâle, l'hormone du corps jaune. Il y a donc une quantité importante d'hormone lutéinique circulante. Cette hyperproduction est en rapport avec une hypersécrétion de gonadostimuline B comme le montrent les résultats de l'injection d'urine à la souris impubère. Pour ralentir la sécrétion hypophysaire de gonadostimuline B, rien ne sert de donner de la folliculine qui freine la gonadostimuline A, mais fait sécréter de la gonadostimuline B selon la loi du balancement hypophysaire, il faut au contraire donner, du corps jaune, pour obtenir l'effet inverse.

Tout en reconnaissant que cette hypothèse est très défendable nous ne pouvons y souscrire. Nous ne pensons pas que le mécanisme thérapeutique de l'extrait du corps jaune est ce-

lui qui est indiqué ci-dessus. La présence de doses considérables de folliculine voisinant avec de fortes doses de lutéine est difficile à admettre. Nous avons donné une explication différente de l'action de l'extrait de corps jaune. Si on admettait l'explication donnée plus haut, on ne comprendrait pas que le taux de la folliculine sanguine ait été abaissé à la suite d'injections de progestine que nous avons pratiquées chez la malade n° 11.

D'autre part, l'antagonisme lutéine-folliculine ne s'exerce pas seulement au niveau de l'hypophyse, mais encore au niveau de l'utérus et comme nous le pensons, directement peut-être par neutralisation chimique.

Rappelons que BARUK observa récemment un cas dont le diagnostic était hésitant et qui se révéla comme l'expression de poussées hyperfolliculinémiques périodiques.

Quel est donc le mode d'action de la folliculine ?

Nous avons vu par maints exemples tirés de données expérimentales, le rôle de stimulation générale de la folliculine. Son action ne s'exerce pas par l'intermédiaire du sympathique, mais soit par l'intermédiaire de l'hypophyse, soit directement sur les centres nerveux.

A quel niveau s'exercerait-elle ?

Il est intéressant de mentionner ici les constatations que fit FOERSTER au cours d'une intervention de neuro-chirurgie où excitant avec un stylet, électivement la partie antérieure de l'hypothalamus il déterminait chez le patient un accès maniaque typique qui cessait avec la cessation de l'incitation. Il est possible que dans certains cas la folliculine agisse sur cette partie du névraxe et détermine le trouble mental. Il est possible aussi que chez certains sujets ce centre soit spécialement fragile.

Il est intéressant de souligner que l'ovaire a une fonction qui ne dépend pas du système nerveux sympathique, que par conséquent l'action folliculinique n'emprunte pas cette voie.

Pratiquement il est indiqué dans tout état maniaque typique et même récidivant, de faire un dosage d'hormone qui peut parfois donner de précieuses indications. Le traitement dans

les cas semblables à ceux que nous indiquons pourra être institué au moyen de progestine¹ ou d'hormone mâle.

B) Etats confusionnels.

Il est admis que les troubles mentaux de la confusion mentale sont sous la dépendance de troubles généraux somatiques importants et en particulier d'intoxications exogènes ou endogènes. Lorsqu'on en a décelé l'origine, il est relativement aisé de les traiter et on sait qu'il n'est pas rare de voir s'améliorer l'état mental en même temps que l'état physique.

Notre position dans cette question revient à ajouter un élément syndromique de plus à l'ensemble du tableau clinique connu de la confusion mentale et aussi comme nous l'avons fait jusqu'ici, à essayer d'isoler une association de troubles paraissant constituer un tout psycho-endocrinien.

Nous avons réuni 4 observations de confuses. La première est un état confusionnel d'origine puerpérale. Chez la seconde l'état confusionnel est apparu au moment de lactation. Chez la troisième il est d'origine indéterminée. Chez la quatrième en rapport avec un choc émotionnel.

OBSERVATION XVII.

RE., Diagnostic : Etat confusionnel post-puerpéral. Age : 25 ans. Date d'entrée : 14 juin 1938.

Antécédents personnels : née le 27 août 1912. Enfance et adolescence normales. Scolarité normale. A eu son certificat d'études. Caractère affectueux et gai. Très travailleuse, faisait de la couture, était mariée depuis 4 ans. Début des troubles : 10 jours après son accouchement qui s'est passé normalement, s'est agitée, disait qu'elle était tuberculeuse, voulait faire vacciner d'urgence son bébé.

A l'entrée : 14 juin. Surexcitation psychique, propos peu cohérents, troubles de la mémoire et de l'orientation, préoccupations hypochondriaques, thèmes anxieux : elle a la syphilis, ou la tuberculose, agita-

(1) Il existe l'Hormoflavéine Byla hormone extraite du corps jaune dosée à 1/6 de mgr. et 1 mgr. de progestine et le Proluton Cruet hormone préparée par synthèse dosée à 1, 2, 5 milligr. par cc.

tion épisodique, opposition, turbulence. Idées d'auto-accusation. Température élevée : 38°5 et le lendemain 40°7. Etat digestif mauvais. Langue saburrale. Constipation opiniâtre. Traitée par sérum physiologique et septicémine.

Le 23 juin : Dosage d'urée : 0 gr. 65.

Dosage d'urée : 0 gr. 85.

27 juin : Même état mental. Apparition d'une parotidite gauche suppurée. Faciès vultueux. Langue sèche et saburrale. On fait un abcès de fixation. Température : 39°6.

Le 28, la température s'abaisse à 37°5. L'état mental est inchangé. Etat confusionnel avec mutisme complet. Dosage d'urée : 0,35.

Examen physique : Grande laxité ligamentaire, mouvements des doigts. Réflexes tendineux vifs, pas de Babinski. Cœur et poumons normaux. Foie normal. Sang : B. W. négatif.

Evolution :

2 juillet : Amélioration physique marqué. Température normale. Etat mental identique.

Le 13 juillet : Reprise des troubles. Agitation, propos incohérents, cris, pleurs. Elévation de température à 38°5. Constipation. Urée : 0,55

Le 23 juillet : Même état mental. Température à 39°.

Baisse de température les jours suivants. Urée : 0,35. L'agitation tombe. Mutisme persistant.

Le 5 Octobre : est traitée par des injections de cardiazol. Amélioration très considérable et progressive de son état mental.

Antécédents héréditaires : Mère aurait été soignée à l'hôpital St-Antoine pour accès d'agitation. Hémiplegie droite consécutive (?) puis hospitalisée à la Salpêtrière pendant 3 ans.

Examen gynécologique :

Utérus normal. Pas de pertes.

Règles : apparues le 10 juillet 1938 : durée 3 jours.

Nouvelles règles : 6 octobre 1938. : durée 1 jour.

Dosage de folliculine :

1^{er} Dosage le 18 août 1938 : 50 u. R.

2^e Dosage le 27 août 1938 : 20 u. R.

3^e Dosage le 6 septembre : 20 u. R.

Hyperfolliculinémie

Nous voyons qu'il s'agit là d'un cas de psychose puerpérale difficile à rattacher à une infection utéro-ovarienne, l'examen gynécologique n'ayant rien révélé. Le dosage d'hormone a montré par contre une élévation du taux de la folliculinémie, que quelques signes cliniques discrets semblent confirmer, entre

autres de la laxité ligamentaire de règle chez la femme enceinte et qu'on a rapporté à l'hyper-folliculinémie. Le taux d'hormone trouvé est pathologique, on sait en effet qu'après l'accouchement il existe une hypofolliculinémie correspondant à la période de la lactation.

Dans quelle mesure le trouble mental dépend de cette élévation du taux hormonal, nous ne pouvons le dire. Nous constatons ce fait, une étude plus poussée pourra peut-être élucider cette question. Faisons pourtant chez cette malade la part de l'hérédité vésanique. Rappelons aussi qu'OSTERREICHER en 1934 rapporta 2 cas de psychose de lactation où les taux d'élimination folliculaire étaient bas, ce qui correspondait aux taux trouvés par VIRZ chez les normaux.

Rappelons que pendant la grossesse le taux de la folliculinémie s'élève d'une manière progressive, pour atteindre jusqu'à 200 u. R. et plus vers le 9^e mois, qu'il s'abaisse brusquement après l'accouchement, que le placenta supplée à la sécrétion hypophysaire abolie par l'élaboration d'hormones gonadotropes.

OBSERVATION XVIII

FA... Garna. Diagnostic : Confusion mentale. Age : 32 ans. Date d'entrée; le 2 août 1938.

Antécédents personnels : née en 1906. N'aurait pas eu d'antécédents pathologiques importants. De caractère un peu inégal, instable. Mari tuberculeux pulmonnaire, soigné depuis 3 ans. En aurait été très affectée. Accouchement il y a 18 mois. Enfant au sein actuellement. Depuis un an se plaint d'être intoxiquée par des émanations de gaz. Anxiété, pousse des cris la nuit, déclare que tout le monde est mort dans la maison. A parlé de se tuer avec son enfant qu'elle tenait constamment dans ses bras. Impulsivité. Réactions violentes, bris de meubles, pensait qu'un homme se cachait derrière son armoire.

Brusquement, la veille de son entrée, état d'agitation : cris, larmes, qui a fait place à un état de stupeur et d'inertie physique profondes. Malade inerte, étendue, les yeux clos, bras retombant sans force, facies inexpressif, masque impassible. Ne répond pas à l'interrogatoire. Attitudes paradoxales par moments, théâtralisme, se lève immobile, fixe un point, déclamations monotones à contenu mélancolique, ton sentencieux. Désorientation dans le temps et l'espace.

Evolution : Etat entrecoupé de phases d'amélioration.

Actuellement : encore peu adaptée, hypocondriaque, insomniaque, plaintes continuelles. Refus d'aliments. Est traitée par cardiazol et sufosine est mieux qu'à l'entrée.

Examen physique : Obésité. Seins hypertrophiés, gorgés de lait. Respiration superficielle, parésie intestinale. Langue saburrale. Réflexes tendineux vifs, cutanés normaux. Réflexes pupillaires normaux.

Foie augmenté de volume. Sensible à la palpation.

Cœur nomal. Pouls : 76. Poumons normaux.

Examen gynécologique : Utérus et col normaux.

1^{er} Dosage le 17 août 1938 : 45 u. R.

2^e Dosage le 26 août 1938 : 20 u. R.

3^e Dosage le 3 septembre 1938 : 10 u. R.

4^e Dosage le 14 septembre 1938 : 50 u. R.

Hyperfolliculinémie coïncidant avec les périodes d'agitation confusionnelles, baisse du taux avec l'amélioration des troubles.

Traitement : traitée par des injections de cardiazol. Du 20 août au 20 octobre 1938 a reçu 14 injections. Pas d'amélioration persistante

Il s'agit ici d'une confusion d'origine indéterminée apparue au moment de la lactation. Deux points sont à souligner : d'abord le taux de folliculine s'est montré élevé, alors qu'en période de lactation il est habituellement bas. Nous pouvons donc rapprocher ce cas du précédent.

Ensuite nous avons constaté qu'en même temps que les troubles mentaux s'amélioraient, il y avait chute du taux de la folliculine. Il est évident, que dans des cas de ce genre un traitement par le corps jaune semble indiqué.

OBSERVATION XIX

LE... Marie-Louise. Diagnostic : état confusionnel. Age : 32 ans. Date d'entrée : 3 novembre 1937.

Antécédents personnels : née le 13 janvier 1905. Aucun fait marquant dans son enfance et son adolescence. Instruction sommaire. Pas d'antécédents pathologiques importants. Métier : femme de chambre. On était satisfait de son travail. Pas d'antécédents éthyliques.

Début des troubles : Depuis 2 mois aurait changé de caractère. Elle devenait irritable, brutale, paraissait nerveuse, puis déprimé. Crises de larmes fréquentes. Quelques troubles de la mémoire et de l'orientation :

se perdait dans le métro, oubliait de descendre à la station. Quelques idées de persécution : Disait qu'elle oubliait de descendre sous l'influence d'une femme, avec un enfant dans ses bras, qui la poursuivait.

Actes inexplicables : quittait sans raison son travail, désordre, laisser-aller. Depuis 5 jours, pleurs, bris de carreaux. Il y a douze jours interprétations morbides : croyait que les gens voulaient lui faire du mal. Il y a 5 jours : est allée au commissariat en disant que des individus voulaient tuer son mari.

A son entrée : on note : Etat subconfusionnel avec réponses pauvres, stéréotypies verbales, hallucinations auditives floues. Appoint mélancolique. Anxiété. Idées d'autoaccusation, turbulence. Etat général médiocre, température élevée.

A l'examen : Etat d'agitation. Insomnie. Désorientation. Reliquats oniriques : auraient vu des gens qui causaient dans la rue, des glaces qui tournaient. Indifférence affective : ne manifeste que peu d'intérêt à l'évocation des personnes de sa famille.

Par intervalles, aspect maniaque, avec rires, plaisanteries, coqs-à-âne. Jeux de mots par assomance. Causticité. Alimentation difficile, parole rare.

Dans les antécédents héréditaires et collatéraux : rien à signaler.

Examen physique : Etat saburréal des voies digestives. Faciès injecté.

Réflexes tendineux : vifs; cutanés et pupillaires normaux.

Foie : augmenté de volume. Conjonctives subictériques.

Cœur normal.

Poumons : Reliquats de pleurite à la base gauche.

Examens sérologiques : urée sanguine 0,50.

BW dans le sang négatif. L. C. R. normal.

Examen des urines; volume 1.300, traces de sucre et d'albumine.

Galactosurie alimentaire : pas d'élimination en 12 heures.

A l'examen gynécologique rien à signaler.

Règles : le 18 novembre 1937, cycle de 28 jours, nouvelles règles le 10 décembre 1937.

Dosage à la folliculine sanguine.

1^{er} Dosage le 11 décembre 1937 : 2 jours avant l'arrivée des règles : 10 u. R.

2^e Dosage le 21 décembre 1938 : 7 jours après le début des règles : 15 u. R.

Transférée non guérie le 13 avril 1938.

Ici l'état mental est peut-être sous la dépendance d'un dysfonctionnement hépatique. On sait que cela est fréquent. L'examen du taux de la folliculine sanguine a montré une hy-

posécration. Il est difficile de dire quelle est sa signification exacte.

OBSERVATION XX

GR... Henriette. Diagnostic : Confusion mentale. Age . 23 ans. Date d'entrée dans le service : 19 novembre 1937.

Antécédents personnels : née le 1^{er} juillet 1914.

Instruction : va en classe jusqu'à 12 ans. Ne passe pas son certificat d'études. Métier : bonne pendant 4 ans 1/2. Episode dépressif à 17 ans. Se marie en 1932 à 18 ans. En 1937 vient à Paris.

Début des troubles : Récemment, depuis une huitaine de jours, précédés pendant 2 ou 3 semaines d'un petit état anxieux où elle s'accusait d'une faute conjugale réelle. Depuis 2 mois changement de caractère, délaissait sa maison, sa fille. Entra à l'hôpital St-Louis vers le 20 octobre. Se plaignait de douleurs généralisées à tout l'abdomen. Douleurs coïncidant avec l'arrivée des règles. Depuis 3 mois elles étaient très douloureuses. Le 11 novembre, état d'agitation brusque : prétendait qu'on voulait la tuer. Le lendemain anxiété. Dans la nuit du 12 novembre, a pleuré toute la nuit. Le 13 novembre est conduite à Beaujon..

A son entrée dans le service : on note une confusion mentale stuporeuse avec anxiété et insomnie, parole rare et stéréotypée, inertie, aspect prostré.

A l'examen, aspect prostré, pâle, hésitante, parole scandée et chantonnée. Désorientée.

Le 23 novembre, très agitée pendant la nuit. A été maintenue. Le lendemain se calme, révèle à l'interrogatoire sa faute conjugale. A trompé son mari qui l'a prise en flagrant délit. « C'est depuis ce moment qu'elle est triste, dit-elle, parce qu'elle se reprochait cela tout le temps ».

Le 25 novembre, après une période de calme, recrudescence de l'anxiété, de l'agitation, avec cris, pleurs, réclame son enfant, elle a peur, on va lui faire du mal.

Le 3 décembre : se présente comme une anxieuse, avec tendances nettement mélancoliques, et disparition partielle de la confusion. L'état général mauvais, langue saburrale.

Le 8 janvier : est très améliorée. On envisage de faire sortir...

Le 12 janvier 1938 : les troubles reprennent. Elle est hostile, opposante, résistante aux soins. Ne répond pas aux questions : quelques attitudes hallucinatoires.

Est transférée le 17 mars 1938, son état s'est aggravé : semi-mutisme, rires immotivés, barrages, pseudo-hallucinations.

Antécédents familiaux : Mère morte à 48 ans internée en maison de santé. Père blessé de guerre, mort à 45 ans. Elle a une fille de 4 ans, normale.

Examen physique : Langue saburrale. Pas de tremblement. Réflexes tendineux normaux, cutanés, abdominaux normaux. Foie normal. Léger météorisme abdominal à droite. Large matité à gauche. Pupilles en mydriase. Cœur et poumons normaux. Pouls à 96.

Sang : B. W. : négatif, urée : 0,30. L. C. R. : normal,

Examen gynécologique : Annexité droite. Légère réaction à gauche. Exocervicite avec quelques pertes mucopurulentes vaginite granuleuse. Guérison le 12. Mars 38.

Mal réglée depuis quelques mois. Dans le service :

Règles : apparues le 21 novembre 1937, durée 4 jours. Puis le 19 janvier 1938, durée 5 jours; cycle de 40 jours; le 27 février durée 6 jours, cycle de 31 jours, puis le 28 mars, durée 4 jours.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage le 10 janvier 1938 : 9 jours avant le début des règles : moins de 10 u. R..

2^e dosage le 25 janvier 1938 : 6 jours après le début des règles : moins de 10 u. R.

3^e dosage le 10 février 1938 : 22 jours après le début des règles : 20 u. R.

4^e dosage le 22 mars 1938 : 6 jours avant l'arrivée des règles suivantes : 10 u. R.

Hypofolliculinémie.

On voit que plusieurs facteurs ont peut-être leur part de responsabilité dans l'éclosion de ce désordre mental. D'abord, le choc émotionnel, ensuite, la prédisposition (mère internée), enfin un état toxi-infectieux en rapport avec une affection génitale. Le facteur endocrinien nous paraît être ici absolument contingent.

Nos conclusions ont pour but d'insister sur la multiplicité des facteurs responsables d'un état confusionnel. En ce qui concerne les psychoses puerpérales, il est possible que certaines formes soient sous la dépendance du bouleversement hormonal causé par la grossesse.

Il ne nous paraît donc pas sans intérêt d'explorer dans les états de confusion mentale, le système endocrinien.

CHAPITRE X

LES ETATS DEPRESSIFS

Avant de faire la critique de nos recherches biologiques sur la mélancolie, nous dirons quelques mots sur la façon dont nous avons groupé les malades que nous avons observées.

D'après des études déjà anciennes ayant trait au problème nosologique de la mélancolie, on a isolé quelques formes qui paraissent avoir droit à une individualité plus grande que les autres.

Aussi avons-nous éliminé les états mélancoliques symptomatiques d'affections diverses et qui ne sont qu'un reflet mouvant et fugace d'une affection sous-jacente. Disons tout de suite que nous ne suivrons pas ceux qui cherchent à réduire toute la mélancolie à la forme involutive, mais que nous pensons qu'il y a place pour un groupe d'états, qui ne peut entrer ni dans le cadre de la mélancolie d'involution, ni dans celui de la psychose maniaque dépressive, qui n'est pas symptomatique d'affections déjà individualisées, et qui pourtant revêt l'aspect du syndrome mélancolique typique.

Nous avons éliminé en effet les états mélancoliques survenant au cours :

1°) *De la démence précoce* : états d'anxiété accompagnés ou non de délire du début de cette affection, anxiété solitaire, sorte de terreur intense, de crainte irraisonnée, où le malade réagit automatiquement et violemment à la douleur qui l'opresse.

2°) *Des psychopathies organiques.*

a) de la paralysie générale :

Etats qui peuvent affecter tous les caractères de la mélancolie.

colie affective, avec anxiété accompagnée d'idées de culpabilité où souvent se mêlent quelques éléments délirants mal coordonnés, quelques hallucinations. Mais les signes physiques et biologiques de paralysie générale permettent de les identifier.

3°) *Des lésions limitées ou diffuses du cerveau* telles que l'hémorragie, le ramollissement, la tuberculose, l'artério-sclérose cérébrale, la démence sénile.

Il est évident que malgré tous les efforts qu'on puisse faire pour éliminer tel groupe psychopathique d'un autre, on n'est jamais certain d'y être parvenu toujours. Il est des cas où l'on ne peut affirmer que des lésions cérébrales discrètes et non décelables cliniquement ne contribuent pas à l'élaboration de tel ou tel cas d'état mélancolique.

On sait d'autre part que souvent des lésions d'artério-sclérose surviennent après la ménopause et que la suppression de la sécrétion folliculinique n'est pas sans jouer un rôle dans leur apparition.

Nous verrons pourtant d'après les quelques cas de mélancolie de la ménopause que nous avons étudiés qu'il serait vain de croire que ces derniers sont en relation directe avec la suppression d'hormone ovarienne.

Nous ne prétendons pas élucider complètement cette question. Les conclusions que nous tirerons de nos recherches montreront au contraire que la complexité du problème est bien plus grande qu'elle ne le paraît.

Les formes de la mélancolie qui nous ont intéressé sont :

1°) Les états mélancoliques de la psychose maniaque dépressive.

2°) Les états mélancoliques survenant chez la femme adulte et ne ressortissant à aucune des affections ci-dessus énumérées.

3°) La mélancolie d'involution.

Voyons rapidement ce qui a déjà été dit sur la question des rapports de l'hormone folliculaire et de la mélancolie ou qui y touche de plus ou moins près.

Nous relevons dans la littérature le travail d'Osterreicher de 1934. Cet auteur rapporte 7 cas de malades atteintes de dépressions périodiques, chez lesquelles il dosa la folliculine dans les urines, et trouva des taux très bas de l'ordre de 16 u. S. par litre.

D'autres auteurs ont traité la mélancolie par des extraits ovariens.

PIGHINI, en 1929, traite avec son extrait folliculaire phénologique — dont l'activité est de l'ordre de 3 à 5 u. R. par cc. — 5 cas de psychoses dépressives, avec troubles de la menstruation : il en guérit 4 et en améliore une. L'âge de ces malades était respectivement de 44 ans, 21 ans, 27 ans, 27 ans, 26 ans.

DE NIGRIS (1930) obtient des résultats satisfaisants en traitant les états dépressifs par des extraits de glandes germinales d'oursins et de poissons.

SACK, en 1932, traite 58 cas de psychoses dépressives — y compris ceux qui apparaissent au cours des états schizophréniques et quelques formes d'origine artériopathique — il obtient par le traitement ovarien 11 cas de guérison, dans 16 cas, il constate une amélioration nette; 16 cas ont été influencés favorablement et 15 cas n'ont pas été modifiés; les cas qui ont eu l'évolution la plus favorable paraissent être des cas de mélancolie « pure », périodique ou non.

JEDLOWSKY, en 1933, emploie des extraits de glandes sexuelles de vertébrés inférieurs pour traiter 13 malades atteintes d'état dépressif, il constate que chez 4 de ces malades, il n'a obtenu aucun résultat, qu'il a amélioré ou guéri les autres. La plupart de ces malades paraissaient atteints d'états dépressifs non symptomatiques et parmi elles plusieurs malades étaient âgées de plus de 45 ans.

Enregistrons les bons résultats observés parfois, soulignons qu'ils ne sont pas constants, que certains malades ont réagi convenablement au traitement, que d'autres non, qu'il faut donc envisager pour chacun d'eux une étiologie différente à leur maladie.

Quels renseignements complémentaires va nous donner la connaissance du taux de la folliculinémie chez les mélancoliques :

A) Psychose maniaque dépressive.

Nous avons examiné trois malades qui rentrent dans le groupe de la *psychose maniaque-dépressive*, l'une dont l'observation figure au groupe des états d'excitation n° 13.

Nous remarquons que l'état dépressif débuta aussitôt après l'accès maniaque sans période de repos intercalaire. Malade âgée de 59 ans, donc ménopausée depuis longtemps et qui, au cours de son état maniaque, avait eu une folliculinémie élevée. La folliculinémie s'abaisse en période dépressive jusqu'aux alentours de 10 u. R. par litre de sang, ce qui correspond à des doses normales pour cet âge.

La seconde malade fut examinée au cours de son 2^e accès mélancolique, son observation est la suivante :

OBSERVATION XXI.

B... Marie. Diagnostic : Mélancolie anxieuse. Age 42 ans. Date d'entrée : 25 mars 1938.

Antécédents personnels : née le 14 octobre 1916. Enfance et adolescence normales. Scolarité bonne. Brevet élémentaire. Caractère assez mélancolique, porté à amplifier toutes choses. Il y a 5 ans, *état dépressif avec angoisses* : est partie 8 mois dans une maison de repos, puis un mois en Savoie. Pas de tentative de suicide. Guérison. A repris son travail comme dactylographe dans une fabrique. Retour complet à la vie habituelle normale.

Vie sentimentale : mari : mort au bout de 2 ans de mariage de tuberculose pulmonaire. En a été très affectée. Est depuis 14 ans avec un ami.

Début des troubles : 3 mois avant son entrée. Crises de larmes, parlait de ruine prochaine. Insomnie presque complète. Voulait se suicider avec son ami. On a trouvé dans son lit un rasoir ouvert. Elle est placée en maison de santé, réussit à tromper la surveillance et avale 15 comprimés de dial.

A l'entrée : Idées d'autoaccusation. « Je n'ai ni le courage de vivre, ni le courage de mourir, je suis une ordure, je serai une clocharde, je suis sale ». « Il me passe des hantises. J'ai des angoisses. Je fais des crises. Je ne pourrai pas remonter cela ».

Eléments imaginatifs : « Dans ma tête ça déferle, comme des va-

gues sur la grève. J'ai eu l'impression que je faisais une fièvre cérébrale, que mon sang se jetait « l'un contre l'autre ».

Evolution : A son état se surajoute quelques éléments hystériformes.

28 mars : Insomnie. Eléments oniriques.

Avril : très anxieuse. Ebauche d'idées de négation et de transformation corporelle.

Mai : Idées d'autoaccusation plus fortes. Obsessions interrogatives très poussées. Voudrait être brûlée. Se demande si son corps est à elle, si des bras existent, croit avoir une tête triangulaire. Se demande si elle vit. Eléments du syndrome de Cotard.

Traité sans succès par des injections de cardiazol, du 3 août au 4 octobre 1938 (17 injections).

Examen physique : Réflexes tendineux et cutanés normaux. Pupilles réagissant normalement à la lumière et à l'accommodation. Tremblement digital, menu, rapide. Cou très légèrement augmenté de volume.

Foie, cœur et poumons normaux.

Examen gynécologique :

Plusieurs fausses-couches provoquées antérieures. Nombreux œufs de Naboth déformant le col. Pas de pertes.

Règles : Depuis 7 ou 8 ans : règles très diminuées mais régulières. Apparues le 25 mars 1938 : durée 3 jours, cycle de 34 jours, suivantes le 28 avril, durée : 4 jours; suivantes le 22 mai (cycle de 25 jours). Nouvelles le 9 juillet 1938.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage le 16 août 1938 : 20 u. R.

2^e dosage le 26 août 1938 : moins de 10 u. R.

3^e dosage le 3 septembre 1938 : 20 u. R.

4^e dosage le 14 septembre 1938 : 30 u. R.

Antécédents héréditaires : Grand-père maternel suicidé par pendaison à 34 ans. Père bien portant. Mère morte à 45 ans. Cardiaque. Avait des angoisses.

Elat de la malade restant sans changement.

La folliculine a été dosée en période d'aménorrhée. Les taux obtenus montrent un dérèglement de la fonction ovarienne. Nous trouvons bien des taux abaissés de l'ordre de 10 u. R. et des taux élevés à 30 u. R., des taux de l'ordre de 20 u. R., mais les cycles sanguins n'ont aucune régularité, il semble qu'il y ait une production anarchique de folliculine, mais sans rapport défini avec les modifications épisodiques de l'état mental, les phases d'amélioration ou d'anxiété intense.

Nous ne pouvons établir ici aucun rapport entre l'état mental et la fonction ovarienne.

OBSERVATION XXII.

AR... Diagnostic : Mélancolie anxieuse. Age : 36 ans. Date d'entrée : le 20 mars 1937.

Antécédents personnels : Née le 6 juin 1900. Vient en France à l'âge de 2 ans. Scolarité jusqu'à 12 ans, pas de certificat d'études. Habite à Paris de 1907 à 1913, puis à Valenciennes, revient à Paris. Travaille comme bonne dans 4 ou 5 places. Se marie en 1927. Bonne entente conjugale. Réglée à 14 ans. Règles normales. Une fille de 9 ans 1/2 bien portante. N'a pas fait de fausses-couches. *En 1927, état dépressif ayant duré 2 mois.*

Début des troubles : Janvier 1937. Quelques interprétations. Voyait des allées et venues, croyait que des gendarmes allaient venir chez elle. Faisait des cauchemars, croyait qu'on allait la torturer, la mettre en prison. Pensait qu'avec un appareil de T. S. F. on voyait tout, on entendait tout. On la voyait pendant qu'elle faisait sa toilette. Dans la rue, les gens disaient ce qu'elle avait fait antérieurement. Croyait qu'on la regardait d'une façon étrange. « Il passait des flics devant sa porte comme pour lui reprocher des actes de bestialité antérieurement commis ». Tentative de suicide, s'est noué le cou avec une corde, a fait 2 essais en une semaine. Inquiétude actuelle : Préfère se laisser mourir de faim, dit-elle.

Février 1937 : visions de scènes à caractère oniroïde anxieux : croyait entendre des gens qui creusaient des tranchées comme pour une guerre.

A fait un séjour de quelques jours à Henri Rousselle. Est retirée contre avis médical. Revient à la consultation plusieurs fois.

Le 20 mars est internée.

A l'examen, on note : Dépression, abattement. Anxiété très vive. Sentiment de culpabilité. Idées délirantes à thème mélancolique, d'auto-accusation : se reproche d'avoir eu des contacts avec des chèvres. Attente d'un châtiment. Sentiment d'hostilité du monde extérieur. Hallucinations auditives et psychiques. Conflit familial : Elevée auprès d'une mère alcinée et d'un père très dur. Activité restreinte dans le service. Aucune réaction anormale.

Examen physique : Cœur rien à signaler à l'auscultation. Pouls : 60. Tension artérielle au Vaquez : 12/7. Foie et poumons normaux. Système nerveux : Réflexivité tendineuse et cutanée normale. Sang : B. W. négatif. Urée : 0,55.

Examen gynécologique :

Exocervicite granuleuse. Utérus gros, scléreux.

Règles : réglée à 14 ans, règles normales. Apparues le 18 mars, durée 4 jours, cycle de 28 jours. Nouvelles règles le 16 avril, durée 3 jours; suivantes le 12 mai, cycle de 25 jours; suivantes le 7 juin, durée 4 jours, cycle de 26 jours; suivantes le 6 juillet, durée 3 jours, cycle de 30 jours.

Dosage de folliculine le :

28 décembre 1937 : 1^{er} dosage : moins de 10 u. R., 2 jours avant l'apparition des règles.

15 mars 1938 : 2^e dosage : 20 u. R., 4 jours avant l'apparition des règles.

28 mars 1938 : 3^e dosage : moins de 10 u. R., 4 jours après le début des règles.

Hypofolliculinémie.

Evolution des troubles : malade dans le même état, triste, inquiète, encore délirante jusqu'au 29 juillet 1938 où sa sortie sous surveillance fut accordée.

Antécédents familiaux : Père 73 ans, bien portant. Mère : morte internée : (Psychose puerpérale probable).

Cette malade fut examinée au cours de son 2^e accès. Elle était réglée normalement. Deux dosages pratiqués dans la période où l'on trouve normalement des doses élevées de folliculine montrèrent une fois un taux très au-dessous de la normale, une autre un taux légèrement inférieur, un autre pratiqué dans une période où le taux de folliculine est normalement bas, montra un taux normal.

En somme nous constatons une légère tendance à l'hypoproduction folliculinique.

Nous concluons de nos recherches qu'il n'y a pas dans les états dépressifs périodiques de relation définie entre le taux de la sécrétion folliculinique et l'état mental. Soulignons pourtant que la folliculinémie est plus basse dans l'observation 13 en période dépressive qu'en période maniaque.

Dans le premier cas, donc hypoproduction folliculinique;

Dans le second cas, production folliculinique capricieuse et discontinue;

Dans le troisième cas sécrétion folliculinique dont le taux voisinait avec la normale.

Pour chaque malade nous avons trouvé une courbe folliculonique différente.

B) Etats mélancoliques monosymptomatiques.

Nous en avons étudié, 3 cas :

OBSERVATION XXIII.

DE... Diagnostic : Mélancolie anxieuse. Date d'entrée : le 5 octobre 1937. Age : 43 ans.

Antécédents personnels : née le 4 août 1894.

Aurait eu des convulsions jusqu'à la puberté. Réglée à 13 ans. Caractère : psychasthénique : très méticuleuse, petites obsessions. Mariée : a un enfant de 12 ans bien portant. N'a pas fait de fausses-couches.

Antécédents familiaux :

Père bien portant : âgé de 72 ans. Mère morte à 70 ans de congestion pulmonaire. Une sœur décédée à 16 mois de convulsions.

Début des troubles :

Avril 1937 : aurait eu des hémorroïdes douloureuses. Etat de dépression : pleurs. Cauchemars. Insomnie. Part à la campagne du 30 juin au 14 août. Continue à être triste. Avait peur de sortir seule. Désintéret total.

Le 25 août : avertit son mari qu'elle a peur de faire du mal à son fils. Céphalées depuis le début d'août. Est conduite à la Salpêtrière le 28 août. Amélioration au bout de 3 semaines, puis reprise de l'anxiété. Avait peur de faire du mal aux autres. Etait antérieurement réglée régulièrement.

A l'examen : Présente toujours les phénomènes obsessionnels. Elle « voit du sang, elle se voit étranglant les personnes ». Insomnique. Idées de suicide : « Je voudrais me faire du mal ». Idées d'indignité. « Elle ne peut plus penser, elle devient indifférente. Elle ne s'occupe plus de son ménage. Elle n'aime plus personne ». Idées d'immortalité. Bien orientée.

Examen physique : Tremblement digital. Réflexes tendineux vifs, pupillaires normaux. Urée sanguine le $7 \times 37 = 0,30$ B. W. sang et L. C. R. négatifs.

Evolution : Le 11 octobre, toujours anxieuse, croit qu'elle « fera de la folie furieuse ». Dit à son mari : « qu'il faudrait la faire en-

terrorer ». Veut être seule dans une pièce. « Elle a peur de faire du mal. Elle est perdue ».

Le 3 novembre : Pleurs. Monologue à thème anxieux : « C'est de la folie, j'ai dit que je veux aller à Ste-Anne. Il faut que je sois dans un asile de fous. Tout se vide, se vide ». Anxiété. Difficulté de fixer son attention.

28 novembre : augmentation de l'anxiété, refus d'aliments.

2 décembre : S'alimente toujours à la sonde. Idées de négation d'organes : « Vous ne pouvez pas me passer la sonde, je n'ai plus de cerveau et plus d'estomac; tout est vide en moi ».

10 décembre : Diminution sensible de l'anxiété. N'a plus besoin d'être maintenue, a recommencé à s'alimenter presque normalement.

20 décembre : reprise de l'anxiété, des idées de négation. Atteinte de l'état général.

8 janvier : Examen gynécologique :

Col très ulcéré et sagueux, entr'ouvert, écrasé, augmenté de volume, petit bourgeon pédiculé à l'aspect de polype, utérus un peu gros mais en place.

Règles : aménorrhéique depuis son entrée.

Aurait reçu des injections d'extrait de corps jaune à la Salpêtrière à la suite de ménorrhagies.

Traitement : Progestine à 500 u. par cc.; 10 piqûres du 26 novembre au 10 décembre 1937.

20 janvier : est opérée, hystérectomie subtotalaire pour double kyste sanguin des ovaires. Suites opératoires défavorables : température élevée. Faciès infecté. Mort le 10 février 1938.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage le 16-XI-37 : 40 u. R.

2^e dosage le 6-XII-37 : 10 u. R.

3^e dosage le 15-XII-37 : 20 u. R.

4^e dosage le 7- I -38 : 40 u. R.

Soulignons dans l'histoire de cette malade l'existence de crises convulsives jusqu'à sa puberté. Retenons ce fait comme susceptible d'avoir créé une prédisposition spéciale du système nerveux à l'éclosion des troubles mentaux. Nos dosages nous ont montré une élévation du taux de la folliculine sanguine aux alentours de 40 u. R. Un traitement par l'extrait de corps jaune institué, fit baisser la teneur du sang en hormone. En même temps s'ébaucha une amélioration des troubles mentaux. On décida d'intervenir pour supprimer la cause de l'hyperfolliculinémie. On constata que la production excessive d'hormone était

due à la présence de volumineux kystes folliculaires bilatéraux. Il est vraisemblable que l'hyperproduction folliculaire a été ici responsable de l'état dépressif. Pourtant toutes les femmes atteintes de kystes de l'ovaire ne font pas des psychoses, mais toutes n'ont pas un système nerveux fragilisé par une atteinte antérieure ou héréditaire. L'explication des troubles nous paraît ici assez claire. Remarquons que les effets de l'hypersécrétion folliculaire ne s'exercent pas toujours dans le même sens. Nous avons en effet rapporté plus haut un cas de manie dû à l'hyperfolliculinémie. Il n'est pas exceptionnel en médecine mentale d'observer de semblables faits.

SAINTON conclut dans une leçon sur les « Psychoses des thyroïdiens », que la thyrosensibilité peut se développer dans des sens opposés aussi bien celui de l'excitation que celui de la dépression.

L'incitation hormonale ne suffit donc pas à créer un trouble mental. Le cerveau peut y résister ou peut y réagir selon ses prédispositions dans des directions différentes. Il serait donc illusoire de vouloir traiter tous les mélancoliques par la folliculine sous prétexte qu'elle a une action plutôt stimulante.

Reste à discuter de l'opportunité d'une intervention chirurgicale dans de pareils cas. Nous croyons qu'il vaut mieux agir avec beaucoup de prudence, nous savons en effet combien sont complexes les interréactions glandulaires.

OBSERVATION XXIV

V... Alphonsine. Diagnostic : Etat mélancolique. Age : 37 ans. Date d'entrée : 29 octobre 1937.

Antécédents personnels : née le 14 août 1900. Aurait eu la scarlatine à 7 ans, pleurésie en 1916. Métier : vendeuse.

Début des troubles : en 1934. Avait beaucoup maigri, était surmenée. Opérée en 1935 d'un polype utérin. En 1936, début probable des troubles mentaux : croyait qu'on voulait l'asphyxier.

A l'entrée : présente des idées délirantes de persécution. Hallucinations auditives : entend l'annonce de sa mort prochaine. Se dit victime du médecin qui l'a opérée. Avoue l'aimer. Entend ce médecin dans la chambre voisine. Démarches à son domicile. Reproches. Projet

de suicide. Ton très fatigué. Réticences. Pleurs. Emotivité. Dépression.

12 novembre : Très opposante, hostile, refuse de s'alimenter. Très anxieuse, ne dort pas.

24 novembre : toujours anxieuse, pleure fréquemment.

Est restée dans le mutisme le plus complet, immobile et triste pendant des mois.

A été traitée par des injections de cardiazol.

Antécédents familiaux : Mère : débile et suggestible. Un oncle paternel : mort interné.

Examen physique : Réflexivité tendineuse, cutanée, pupillaire, normale.

Cœur, foie, poumons : normaux.

Sang : urée : 0,55. B. W. et Meinicke négatifs.

Examen gynécologique :

Hymen dilaté. Col infantile. Pas de lésions. Utérus infantile rétrofléchi.

Règles : apparues le 4 novembre 1937, durée 3 jours, puis le 14 mars 1938, durée 5 jours; pas de règles en Avril, Mai, Juin; suivantes le 16 juillet, durée 4 jours; suivantes le 23 septembre 1938.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage le 25 novembre 1937 : 21 jours après le début des règles : moins de 10 u.

2^e dosage le 7 février 1938 : 20 u. R.

3^e dosage le 7 mars 1938 : 20 u. R.

4^e dosage le 28 mars 1938 : 10 u. R.

5^e dosage le 18 avril 1938 : 20 u. R.

Traitement : Aucunement améliorée par 16 injections de Cardiazol (du 13 septembre au 1^{er} novembre 1938).

Nous notons dans son histoire une opération chirurgicale pour polype utérin. Dans ses antécédents familiaux, un oncle paternel mort interné. Par ailleurs nous avons noté quelques phases d'aménorrhée.

Sa folliculine dosée en période d'aménorrhée a montré un taux variable aux différentes périodes où nous avons dosée tantôt moins de 10 u. R., tantôt 20 u. R. Ceci correspond vraisemblablement à des ébauches de cycle menstruel.

En somme, on ne note rien de particulièrement caractéristique qui puisse nous permettre de rapprocher de l'état mental ces variations banales du taux de l'hormone folliculaire. Peut-être ces modifications lui sont-elles secondaires ? Nous ne pouvons en aucune façon l'affirmer.

OBSERVATION XXV.

V... Jeanne. Diagnostic : Dépression mélancolique. Age : 30 ans. Date d'entrée : 28 juin 1938.

Antécédents personnels : née le 25 juillet 1907.

Aucune maladie antérieure. Caractère un peu difficile, susceptible. Mariée à 22 ans. N'a pas eu d'enfant. Choc affectif violent au cours d'une grossesse qu'on doit interrompre. Nouveau choc moral au moment de la mort de son mari survenue le 5 janvier 1937. Grand chagrin. Reprise de son travail comme dactylo. Elle a l'impression que ses collègues femmes la persécutaient. Conflits avec elles.

Début des troubles : entre temps est enceinte, avorte en mars 1938. Retourne à son travail après sa sortie. Croit entendre « Il faudra bien qu'elle avoue ».

5 juin : Avait peur qu'on vienne l'arrêter, disait qu'elle voyait des agents qui venaient pour elle. Très incohérente. S'accuse d'avoir empoisonné sa mère, son amant, son mari. Aurait eu à ce moment-là quelques idées de suicide.

A l'entrée : On constate un état de mélancolie anxieuse avec idées d'indignité, d'auto-accusation : Dit qu'elle a tué sa mère, sa sœur. Idées de suicide récentes, a fait une lettre d'adieu à sa famille. Hallucinations auditives : entend la voix de son père, de sa sœur, de sa conscience. On lui dit qu'elle a commis des crimes. On répète quelquefois ce qu'elle fait.

Actuellement : Etat mental inchangé : très anxieuse, agitée par intervalles. Refus d'aliments épisodiques.

Est toujours dans le service le 20 octobre 1938. Amélioration sensible des troubles.

Antécédents héréditaires : Mère morte il y a 6 ans d'une crise cardiaque. Père bien portant. 1 sœur en bonne santé.

Examen physique : Réflexes tendineux cutanés normaux. Pupilles vifs. Pas de nystagmus. Cœur et poumons normaux.

Sang : B. W. et Meinicke négatifs.

Examen gynécologique : métrite, col entr'ouvert. Quelques pertes. Règles apparues le 1^{er} juillet. Durée 6 jours; suivantes 29 juillet, hémorragies¹: durée plusieurs jours, cycle de 29 jours.

Hémorragies abondantes du 15 au 25 août. Hémorragies par intermittences, est traitée vers le 15 septembre.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage le 19 août 1938 : 15 u. R.

2^e dosage le 27 août 1938 : 10 u. R.

3^e dosage le 3 septembre 1938 : 10 u. R.

4^e dosage le 14 septembre 1938 : 10 u. R.

Nous remarquons de particulier chez cette malade deux choses :

D'une part, les chocs affectifs nombreux qui paraissent avoir marqué sa personnalité d'une atteinte profonde.

D'autre part, une fausse-couche provoquée qui a laissé des séquelles d'endométrite.

Les dosages d'hormone folliculaire ont montré des taux très bas. Il est difficile de rattacher ces perturbations de la fonction folliculaire à leur cause, elles sont peut-être en rapport avec l'affection gynécologique. Cette dernière est-elle à l'origine du trouble mental ? Elle en est sans doute un des facteurs étiologiques, peut-être pas le seul ; quant au rôle joué par l'hormone folliculaire, il paraît un peu plus effacé ici.

C) Mélancolie d'involution.

Avant de voir si nous pouvons rattacher cet état psychopathique aux désordres de la ménopause, voyons quelles sont les perturbations que peut entraîner la cessation de la fonction ovarienne ?

Durant les mois ou les années qui précèdent l'arrêt définitif des règles, on voit des troubles du cycle menstruel caractérisés soit par un allongement, soit par un raccourcissement, quelquefois on note des pertes abondantes en rapport avec des poussées d'hyperfolliculinisme qui précèdent l'épuisement ovarien, et quelques signes qu'on a considérés comme spécifiques de la ménopause : des bouffées de chaleur, des bourdonnements d'oreilles, des vertiges et une sudation parfois extrêmement abondante. On note aussi parfois des troubles vaso-moteurs : palpitations, fourmillements dans la tête, dans les membres, des céphalées, des vertiges et généralement, une augmentation de la tension artérielle, qui ne s'accompagne pas d'insuffisance rénale. De plus il est fréquent d'observer une tachycardie légère ou modérée. Certaines femmes accusent des céphalées, des douleurs dans les membres inférieurs ou supérieurs, dans les

épaules et la région sacro-lombaire. Quelquefois la palpation met en évidence de la cellulite, on peut observer aussi du prurit vaginal et périnéal.

Du point de vue hormonal, on peut observer 3 phases bien mises en évidence par ZONDECK.

La première caractérisée par une hyperfolliculinémie, correspond plutôt à la période pré-prénopausique, qui s'accompagne d'hémorragies parfois importantes. La seconde phase est la phase d'hypofolliculinémie. La troisième phase est celle d'hypersécrétion prolantique, phase où l'ovaire ne réagit plus à l'excitation hypophysaire. Cette excitation est d'autant plus forte que l'épuisement ovarien est plus marqué. Parfois elle réussit à réveiller l'ovaire, mais d'une façon épisodique et rare. Après c'est le repos définitif.

Remarquons que ces phénomènes ne se reproduisent pas toujours avec la même régularité.

On doit tenir compte dans l'explication des troubles de la ménopause de cet hyperfonctionnement hypophysaire antérieur consécutif. Ceci expliquerait l'apparition de troubles de la fonction thyroïdienne en rapport avec une hypersécrétion de substances stimulant la thyroïde.

Nous nous faisons l'écho de réflexions émises par le P^r Guy LAROCHE relatives aux troubles psychiques survenant à cette période de la vie génitale de la femme.

L'asthénie serait surtout évidente chez la femme castrée chirurgicalement, apparaissant quelques mois ou quelques semaines après l'opération. Elle peut entraîner une suppression complète de toute activité. « Y a-t-il une névrose de la ménopause, se demande cet auteur ? c'est probable ; mais il est très difficile de préciser son exacte pathogénie. Il ne faut pas oublier que cet âge est véritablement critique pour une femme, que ce n'est pas seulement la suppression des règles qui l'attriste, mais la diminution progressive de tout ce qui fait l'attrait et le charme féminins, les premières rides au coin des yeux, les premiers symptômes de la déchéance physique, ne peuvent la tromper ; et l'on comprendra bien qu'à ce moment, il y ait chez elle une secousse morale et affective extrêmement

importante ». Les choses peuvent ne rester qu'à ce stade et s'effacer progressivement. Cette perturbation de tout le système endocrinien est-elle capable chez des prédisposées de contribuer à l'éclosion d'une psychose ?

Nous envisagerons longuement ce qui a été dit à ce sujet, les thérapeutiques qui ont été entreprises et qui ayant donné des résultats assez décevants peuvent faire penser que la suppression de l'hormone ovarienne n'est peut-être pas toujours en cause. Nous verrons en plus que tous les états dépressifs de cette époque sans rapport avec une étiologie organique bien caractérisée peuvent ne pas toujours s'accompagner d'hypofolliculinémie. COMBEMALE et DEMACON étudièrent, en 1927, l'état psychique de malades castrées chirurgicalement, ils en trouvèrent 92 % atteintes dans leur psychisme, par des troubles portant surtout sur les modifications de l'humeur, de la mémoire, l'émotivité, l'attention, la volonté, la fatigabilité. Les troubles de l'humeur sont les plus fréquents, depuis les simples mouvements d'impatience, jusqu'à l'irritabilité morbide, avec une certaine propension à la colère, - de la tristesse profonde survenant à l'occasion de la moindre contrariété. Les troubles de la mémoire sont fréquents, mais la déficience est peu intense, à type surtout d'amnésie de fixation.

L'émotivité est, soit exagérée, soit éteinte, plus rarement inchangée. La volonté affaiblie, l'attention volontaire et la force de résistance à la fatigue psychique peuvent être considérablement diminuées.

Ces faits avaient déjà été signalés par LAIGNEL-LAVASTINE au Congrès des Aliénistes et Neurologistes de Dijon, en ces termes :

« Le caractère est toujours plus ou moins modifié, les malades deviennent irritables, méchantes, impatientes, le moindre mot les agace, les irrite, elles pleurent pour un rien, sont habituellement tristes et se rendent compte qu'elles sont insupportables pour ceux qui les entourent. Elles sont sujettes à des crises nerveuses provoquées par des causes insignifiantes. La mémoire est amoindrie, le mot juste ne vient pas; les malades oublient en route le but de leur démarche ».

Ces troubles ne constituent pas à proprement parler une

psychose, on a pensé que les désordres de la ménopause pouvaient en provoquer une.

De nombreux auteurs se sont attachés à l'isoler et à la décrire : KRAKAUER, en 1884, consacra un travail d'ensemble à la mélancolie survenant chez les femmes après la ménopause. KRAEPELIN lui donna le nom de mélancolie d'involution en l'isolant de la psychose maniaque-dépressive. Il n'avait pu la caractériser par une symptomatologie spéciale. Son élève DREYFUS fit des réserves quant au mode d'évolution de la maladie. Il n'admettait pas qu'on en fasse une entité morbide et la rattachait à la psychose maniaque-dépressive. CAPGRAS par contre, défendit l'opinion de KRAEPELIN et pensa même que la véritable mélancolie n'était que la mélancolie d'involution.

Voici ce que dit cet auteur :

« La mélancolie n'est que le reflet mental des processus d'involution sénile. Les premières en date sont les lésions d'atrophie et de dégénérescence qui se développent dans les organes génitaux et produisent avec la disparition d'une fonction, un trouble profond de la cénesthésie. Les altérations qui se montrent dans tous les tissus et en particulier celles des centres nerveux se manifestent par les mêmes états psychopathiques... Elle ne peut se réduire comme chez l'adulte à un état affectif, elle est intimement liée à une modification organique qui l'explique et lui permet de conserver son rang comme entité morbide ».

Nous ne pouvons passer sous silence le nom d'HALBERSTADT, cet auteur qui, en ces dernières années, a en France le plus étudié cette affection.

HOVEN essaya de mettre en lumière dans ces états, certains caractères particuliers comme le négativisme, des symptômes hystériques, du puérilisme, du maniérisme, des stéréotypies.

En Amérique on étudia le côté physiologique du syndrome. WERNER (1934) et ses collaborateurs après l'avoir décrit cliniquement, en étudièrent les conditions biologiques. Ils admettent qu'il n'y a pas de modifications organiques du système nerveux central, mais que le manque d'adaptation aux conditions biologiques nouvelles créées par un fonctionnement

diminué des glandes endocrines et des organes reproducteurs ajouté à des prédispositions caractérielles spéciales favorise l'éclosion d'un syndrome dépressif.

Ils expérimentent le traitement par le « theelin » en faisant deux groupes de malades, l'un témoin auquel ils injectent du sérum physiologique; l'autre auquel ils injectent de l'hormone folliculaire. Ils observent une amélioration des troubles dans tous les cas où ils ont employé le theelin et aucun changement dans les autres.

Revenant sur la question quelques années plus tard, ils précisèrent les doses de theelin employées et la durée du traitement qui, disent-ils, doit être prolongé pendant 6 mois à raison de 50 u. R. par jour. Ils pensent même qu'on peut faire 300 u. R. par jour. Les résultats sur 20 malades sont les suivants : 2 seulement n'ont pas été modifiées, chez les autres ils constatent une amélioration plus ou moins intense.

Ils trouvent que les cas de mélancolie d'involution compliquée de lésions organiques du système nerveux central, regressent après traitement laissant un état mental en relation simplement avec la sclérose.

SUCKLE, en 1937, revint sur la question. Et insista sur la nécessité d'un traitement par la folliculine intensif et long.

AULT, HOCTOR, WERNER (1937) étudiant les perturbations de cette période survenant chez d'anciennes schizophrènes, notent dans ces cas, les bons effets du theelin de même que dans l'artériosclérose cérébrale de la ménopause, ainsi que dans la psychose maniaque-dépressive et dans toutes les psychoses s'accompagnant des troubles somatiques de cette époque. Ils concluent que la folliculine semble être spécifique de la mélancolie d'involution, que le taux apparent des guérisons grâce à ce traitement s'élève à 92 %. Qu'on peut sans crainte employer des doses massives de l'ordre de 30.000 à 40.000 u. s. par jour, pendant le premier mois du traitement, que ce traitement est indiqué pour toute femme atteinte à la ménopause de troubles mentaux légers ou sévères.

Comparés à ces résultats thérapeutiques qui semblent jeter

quelque lueur sur la pathogénie de cette affection, que nous apprennent les dosages d'hormone.

SAETHRE (1933) dans un mémoire important, étudie les valeurs comparatives des taux urinaires d'hormone folliculaire et de l'hormone de maturation folliculaire chez 62 malades atteintes de psychoses de la ménopause.

Il trouve sur 55 malades examinées en période de prololan, une élimination d'hormone gonadotrope augmentée dans 52 cas.

Dans 3 cas, il trouve une élimination augmentée et de folliculine et de prololan A. Il souligne ce fait assez rare.

Dans 2 cas, il trouve une augmentation isolée de folliculine, il pense que ce fait est en rapport avec la période pendant laquelle l'examen fut pratiqué.

Dans 5 cas sur 62, il trouve donc des malades atteintes de troubles mentaux où l'élimination folliculinique est élevée.

OESTERREICHER chez les mêmes malades, constata la présence de quantités dosables de folliculine et parfois dans la période polyhormonale des doses de l'ordre de 140 u. S.

Nous avons dosé l'hormone folliculaire du sang dans 2 cas de mélancolie survenant chez des femmes dont l'une était ménopausée depuis 1 an, l'autre depuis 10 ans. Il nous a paru intéressant de comparer ces 2 cas : tous deux se situant dans la période d'hypofolliculinémie normale.

1^{er} cas :

OBSERVATION XXVI.

Nu... Mathilde. Diagnostic : Mélancolie anxieuse. Age : 48 ans. Date d'entrée : 9 juin 1938.

Antécédents personnels : Née le 20 mai 1910. Scolarité jusqu'à 13 ans, obtient son certificat d'études. Fait une angine diphtérique. Est repasseuse jusqu'à 15 ans. Se marie en 1910, à 20 ans. Caractère peu enjoué. Aurait eu il y a 10 ans des coliques néphrétiques et des métrorragies. Avait des tendances à l'hypérémotivité.

Début des troubles : 1936 : petits troubles : vertiges, mouches volantes; il lui semble qu'elle ne pouvait plus se diriger. Sueurs. Perte de mémoire. Insomnie depuis 2 mois. Agoraphobie. Angoisses. Au cours

de février consulte un médecin qui lui ordonne du « benzogynestyl » ; un autre lui donne du « sedogynestyl ». N'est pas améliorée par ce traitement. Tentative de suicide : pendant la nuit, réveille son mari, dit qu'elle allait se tuer, voulait se jeter par la fenêtre. « Voyait tout en noir ». Idées de ruine : pensait que tout allait mal chez elle. Idées d'auto-accusation, se reproche d'avoir menti à son mari, sa fille. « C'est atroce ce que j'ai fait »... « Je suis enferrée, sauvez-moi ».

Antécédents familiaux : mère vivante, 71 ans, bien portante. Père interné à l'asile de Clermont : 2 sœurs et un frère bien portants. Elle a 2 enfants normaux.

A l'examen : troubles de la mémoire. Ralentissement marqué des opérations intellectuelles. Pas de phénomènes dysarthriques. Ménopause il y a 1 an.

Examen physique :

Insomnies depuis 4 mois environ, amaigrissement notable, constipation. Tremblement lingual et digital. Système nerveux : Réflexes tendineux : rotuliens vifs, achilléens et stylo-radiaux normaux. Pupilles réagissant normalement. Cœur : B. du c. accélérés, pouls 110. T. A. au Pachon 18/8. Foie sensible, teint subictérique.

Examen gynécologique : 2 accouchements. Utérus fixé normalement. Quelques pertes. Col adénomateux, ectropion de la lèvre antérieure.

Dosage de folliculine :

1^{er} dosage le 13 juin 1938 : moins 5 u. R.

2^e dosage le 21 juin 1938 : moins 5 u. R.

Evolution des troubles : sortie par guérison le 23 juillet 1938. Amélioration spontanée.

C'est une malade chez laquelle deux dosages de folliculine furent pratiqués et qui montrent des taux extrêmement bas. Remarquons que l'amélioration des troubles fut spontanée. Ce cas aurait été vraisemblablement amélioré par les injections de folliculine. Il paraît correspondre aux cas décrits par les auteurs américains sous le nom de mélancolie d'involution.

OBSERVATION XXVII.

CA... Blanche. Diagnostic : Etat mélancolique. Age : 52 ans. Date d'entrée : 10 août 1938.

Antécédents personnels : née le 3 octobre 1885. Instruction sommaire, pas de certificat d'études. Blanchisseuse à Honfleur, puis à Alençon. Se marie à 17 ans. Vient à Paris en 1926, à 40 ans. Une pleurésie en 1923.

Début des troubles : Depuis quelques mois, lorsqu'elle sortait, s'imaginait qu'on voulait lui faire du mal. « On lui jetait des maléfices tout le long du chemin ». A cru apprendre que son mari la trompait « que ses maîtresses voulaient l'empoisonner ».

A l'entrée : on note un état d'obnubilation psychique avec réponses pauvres imprécises. Troubles de la mémoire et de l'orientation, attitude demi-stuporeuse, tristesse, anxiété, ralentissement psychique. Refus de soins, restrictions alimentaires.

A l'examen : indifférente, dit qu'elle est malade depuis 4 semaines. Déclare qu'on lui faisoit peur, qu'on allait « prendre des sanctions contre elle », qu'elle allait passer au bourreau. Idées d'auto-accusation. Se reproche son infidélité conjugale.

Evolution : même état mental. Malade inerte, données vagues, fond de tristesse et de torpeur intellectuelle.

Antécédents héréditaires : Père mort à 73 ans. Mère morte de « congestion cérébrale » à 55 ans.

Examen physique : Ménopausée depuis l'âge de 42 ans. A eu dans le service quelques hémorragies utérines. Tremblement lingual et digital. Réflexes tendineux : rotuliens et achilléens : vifs; cutanés et pupillaires : normaux. Foie petit. Cœur : auscultation normale. Pouls : 60. T. A. 13/8. Poumons normaux.

Examen gynécologique : normal.

Dosage de folliculine :

Le 17 août 1938 : 50 u. R.

Le 29 août 1938 : 20 u. R.

Le 8 septembre 1938 : 30 u. R.

Ces dosages montrent donc que chez cette malade ménopausée depuis 10 ans la sécrétion folliculinique n'est pas tarie et pourtant elle présente un état psychopathique qu'on peut faire entrer dans le groupe de la mélancolie d'involution.

Nous en déduisons que les troubles survenant à la période présénile, et en particulier les psychoses dépressives post-ménopausiques ne sont pas toutes responsables d'une hypo-sécrétion folliculinique.

CHAPITRE XI

PSYCHOPATHIES SEXUELLES

Il nous reste à dire quelques mots des psychopathies sexuelles. Nous n'apportons pas dans ce domaine de faits originaux, mais nous ne pouvons clore cet exposé sans souligner l'importance que peuvent avoir ici les perturbations endocriniennes.

Nous nous bornerons à rappeler les quelques travaux parus sur la question de même que certaines constatations expérimentales de physiologie comparée qui semblent s'y rapporter.

Dans les espèces animales nous savons que c'est l'élévation du taux de l'hormone folliculaire qui fait rechercher à la femelle le mâle en déclanchant l'oestrus, période extrêmement courte qui correspond à la maturation des follicules de de Graaf. On a constaté aussi que l'accouplement peut être obtenu chez les femelles ovariectomisées traitées par la folliculine, que les réflexes qui accompagnent l'oestrus ont été observés chez la chatte castrée, de même que chez la vache. Il semble qu'on doit continuer plus longtemps l'administration de doses de folliculine pour obtenir la réaction d'accouplement que pour obtenir la réaction morphologique vaginale.

COURRIER attribue la persistance des chaleurs considérée comme anormale dans l'espèce animale domestique à ovulation spontanée, à des follicules subissant la dégénérescence kystique.

Chez les Primates où il n'existe pas de périodes individualisées et où l'acceptation du mâle est possible à tout moment du cycle, on constate pourtant un accroissement de cette libido en rapport avec la maturation folliculaire.

Si nous examinons la question chez la femme, les faits paraissent beaucoup moins probants.

On peut par exemple, admettre que l'exacerbation de l'instinct sexuel au cours de la ménopause si souvent observée est en rapport avec la phase hyperfolliculaire.

Mais l'ovariectomie ne fait pas nécessairement disparaître l'instinct sexuel lorsqu'elle est pratiquée chez l'adulte. Et l'administration prolongée de folliculine ne provoque pas toujours le retour de l'instinct sexuel lorsqu'il a disparu.

Notons que WERNER et COLLIER observèrent chez plusieurs femmes ovariectomisées, mais non hystérectomisées traitées par la folliculine un accroissement de la libido.

Le traitement de la frigidité par l'opothérapie n'a pas donné de résultats intéressants à tous les auteurs. On doit penser que d'autres facteurs que la folliculine peuvent être mis en jeu.

D'autre part, ce que nous savons du comportement de certains malades atteints d'affections organiques cérébrales très individualisées, nous permet de penser qu'il faut aussi faire la part du système nerveux dans ces troubles particuliers du comportement.

Il serait intéressant en effet de savoir où se limite le rôle des modifications constitutionnelles ou acquises, des imperfections cérébrales qui prédisposent ou favorisent l'éclosion d'actes médico-légaux, des lésions créant un état d'instabilité et de fragilité particulières sur lesquelles des perturbations physiologiques qui seraient bien supportées chez un sujet normal peuvent déclancher là des réactions pathologiques.

Les perturbations cérébrales *à elles seules*, seraient capables par une sorte de libération d'instincts d'entraîner l'extériorisation des tendances sans l'influence d'une perturbation endocrinienne.

Certains déséquilibrés, débiles, oligophrènes, etc., entraient dans le premier groupe.

Dans le 2^e groupe, on pourrait ranger tous les états qui sont à la limite de la démence, dans cette période initiale dite médico-légale de toutes les démences.

Il n'est pourtant pas sûr qu'une dérégulation endocrinienne

secondaire à la perturbation mentale, ne jouerait pas son rôle : tout cela mériterait une étude spéciale.

N'oublions pas, les séquelles mentales de l'encéphalite où il existe une discussion entre le déficit des fonctions inhibitrices et le maintien des autres facultés, et les états de sénilité où on peut voir une exaltation inopinée de manifestations instinctives depuis longtemps abolies. On ne pourrait la comprendre si on la fait dépendre de substrats organiques anéantis physiologiquement depuis longtemps. Le frein moral ôté à la suite de l'atteinte cérébrale par le processus d'involution, les manifestations seraient d'autant plus violentes que la libido a été dans la vie antérieure plus contrainte et nous touchons là aux causes plus spécialement psychologiques.

On voit dans ce domaine de quelle prudence il faut faire preuve.

Il serait donc vain d'étendre la notion de perturbations hormonales et d'assigner aux hormones un rôle décisif dans le déterminisme de certaines psychopathies.

En effet, les études faites chez les impuissants et les exhibitionnistes et d'autre part, chez les homosexuels n'ont pas donné beaucoup de renseignements. TOULOUSE, SCHIFF et SIMONNET partant de l'hypothèse que la folliculine est une substance inhibitrice de la virilité se sont demandés si elle n'existait pas en quantité importante chez les impuissants. Les résultats de leurs recherches ne montrèrent point de doses particulièrement élevées. Sur 10 malades examinés, incapables de coït et même d'éjaculation, ils constatèrent : 7 fois un taux inférieur à 3 u. R., 1 fois à 5 u. R.; 2 fois à 8 u. R. Ils conclurent à la prévalence du psychisme dans l'impuissance sur les facteurs endocriniens. HABEN faisant les mêmes recherches chez les homosexuels arrive aux mêmes conclusions. TOULOUSE, SCHIFF et SIMONNET remarquent de plus que parmi les sexopathes c'est chez les exhibitionnistes qu'on trouve des éliminations de folliculine les plus élevées (15 u. R.).

Ces recherches sont intéressantes du point de vue endocrinologique et du point de vue psychiatrique. Elles montrent qu'on ne doit pas étendre à l'extrême la notion d'antagonisme hormo-

nal quoique son existence soit indiscutable; que, d'autre part, on ne doit pas trop attendre de l'endocrinologie dans le domaine particulier des troubles psychosexuels; il est à remarquer que certains (HOHLWEG et JUNKMAN, TEEL et CUSHING) ont pensé à l'existence d'un centre nerveux sexuel, pouvant subir l'influence des hormones sexuelles ou du psychisme — et pouvant secondairement retentir sur l'hypophyse — cette hypothèse est en accord avec ce que l'on sait des relations hypophysotubériennes. SCHOELLER le place dans la région hypothalamique. Cette façon de voir rapproche l'aspect endocrinologique de l'aspect neurologique du problème. Il faut donc tenir compte de multiples facteurs pour l'explication si nuancée de faits où le psychisme même peut modifier les prévisions qui paraissent les mieux établies.

CHAPITRE XII

INTERREACTIONS NEURO-HORMONALES DE L'APPAREIL SEXUEL FEMELLE

Nous avons donc pensé que les perturbations de la fonction ovarienne et celles de la vie psychique pouvaient être unies par quelque lien.

On sait que les glandes endocrines en général ont des relations étroites avec le système nerveux. Pourtant, on n'en connaît pas tous les détails. Quoique ces données eussent été précieuses à notre étude, nous ne pensons pas qu'elles aient été absolument nécessaires, parce que nos résultats et les constatations cliniques faites par exemple au cours des psychoses survenant chez les thyroïdiens ne nous permettent plus de douter de l'influence élektive des glandes endocrines sur le psychisme.

Cela démontre bien que les états fonctionnels, les « états dynamiques » de la psychiatrie peuvent prétendre à une individualité propre en rapport seulement avec des désordres physiologiques cérébraux ou somatiques pouvant disparaître sans laisser dans les centres nerveux la moindre trace de leur passage, ou entretenir un état mental bouleversé, d'allure même démentielle. Quelle voie empruntent les incitations qui les déterminent, à quel niveau se trouve *le point de départ de ces désordres* ? Nous ne sommes sur ces points, qu'en partie renseignés.

Ce qui, par contre, paraît maintenant certain, c'est qu'il existe des toxiques qui semblent avoir une prédilection pour les centres supérieurs ou pour ceux de la vie végétative, arrivant soit à les perturber fonctionnellement, soit à y causer des lésions.

Nous ne pouvons parmi les toxiques de ce genre omettre de citer les toxines bactériennes et en particulier l'exotoxine colibacillaire.

Les autres produits toxiques sont nombreux, exogènes ou endogènes. Parmi ces derniers, nous avons voulu y ranger la folliculine. Nous savons en effet, qu'une hormone à partir d'un certain taux a un effet toxique. Nous avons vu que les données expérimentales pouvaient permettre de penser que la folliculine avait une action excitatrice qui se manifestait chez l'animal, par des modifications de son activité spontanée, et en clinique humaine par des modifications psychiques.

Nous avons cherché à montrer que dans certains cas, elle pouvait jouer un rôle dans les grandes perturbations mentales observées et se trouver à la base de l'éclosion d'une psychose.

Le rôle toxique dû à son hyperproduction ne saurait être qu'un de ses modes d'action. Nous avons noté sa carence parfois ainsi que des modifications de sa sécrétion qui paraissaient secondaires au désordre mental.

Il nous semble donc nécessaire d'expliquer ces actions et d'envisager les connaissances qu'on a des relations de l'ovaire et du système nerveux.

Nous commencerons par l'ovaire : nous envisagerons,
ses relations avec le sympathique,
ses relations avec l'hypophyse,
puis les relations de l'hypophyse et du système nerveux,
la fonction neuro-crinienne, et enfin nous verrons rapidement les théories qui ont expliqué les modifications des fonctions les plus élevées de la vie psychique.

1^{er} échelon : l'ovaire.

Les recherches d'anatomie et de physiologie tendent de plus en plus à considérer les glandes endocrines et le système nerveux autonome comme un vaste ensemble fonctionnel, véritable appareil neurocrinien dont l'activité est à la base de toutes les réactions végétatives de l'organisme.

Nous allons successivement examiner les expériences qui ont

eu pour but de mettre en évidence les relations du système sympathique et de l'ovaire. Nous verrons que ces relations sont *peu marquées* et si l'on en croit certains auteurs inexistantes. Nous envisagerons d'abord si le sympathique joue un rôle dans le fonctionnement de l'ovaire, si à son tour l'ovaire emprunte le relai sympathique pour retenir sur l'hypophyse et le système nerveux central.

a) INFLUENCE DU SYMPATHIQUE SUR L'OVAIRE.

On pense que l'ovaire possède un double centre d'innervation; un lombaire de L³ à L⁵, l'autre sacré de S¹ à S².

LANGLEY et ANDERSON (1895) ont montré que la stimulation électrique des nerfs hypogastriques des 3^e et 4^e nerfs lombaires, parfois des 2^e et 5^e nerfs lombaires provoque une vasoconstriction intense des cornes utérines, vasoconstriction qui se traduit par une pâleur prononcée des organes. On observe en même temps des contractions vigoureuses de la musculature circulaire et longitudinale du vagin, de l'utérus et des trompes.

On chercha aussi à mettre en évidence l'importance de cette innervation par l'examen du comportement d'animaux ayant subi des résections nerveuses diverses :

REIN, en 1880, pour énerver l'utérus pratiqua l'ablation du plexus hypogastrique, du ganglion et des nerfs mésentériques inférieurs, nerfs sympathiques des 2^e et 3^e nerfs sacrés et des nerfs parasympathiques. Il constata que les lapins pouvaient être fécondés encore. La gestation, la mise bas, l'allaitement n'étaient pas modifiés. Il en conclut que la suppression totale du système nerveux de l'utérus ne retentit pas sur le fonctionnement du tractus génital. Mais on sait que ces interventions n'ont pas réalisé l'énervation totale de la sphère génitale.

GOLTZ et ses collaborateurs ont montré que la résection et même l'extirpation d'une partie de la moelle épinière n'empêche chez la chienne ni la fécondation, ni la gestation, ni la mise bas.

Des énervements partiels réalisées par COTTE (section des nerfs présacrés, origine des nerfs hypogastriques) n'apportèrent aucune modification dans la physiologie sexuelle de la femme.

CANNON et ses collaborateurs NEWTON, BRIGHT, etc., réalisant avec certitude la résection de toutes les fibres sympathiques pré-ganglionnaires se rendant au tractus génital, chez les chattes et les chiennes n'observent aucun trouble des phénomènes de reproduction. SWEET et THORP après enlèvement des chaînes sympathiques abdominales constatèrent que la régularité des cycles oestraux n'est pas modifiée chez le rat.

Des expériences paraissent encore plus concluantes. Ce sont celles qui furent réalisées par la transplantation des diverses parties du tractus génital. Le greffon est complètement dépourvu de ses connexions nerveuses normales. On observe les mêmes phénomènes que lorsque l'organe est en place. Chez la lapine, animal à ovulation provoquée, les follicules ovariens se rompent. Des fragments utérins greffés par BOUX et COURRIER s'atrophient comme l'utérus après castration, ils répondent normalement à l'action de l'hormone folliculaire et lutéinique et au cours de la grossesse présentent la même structure que l'utérus normal. RAYNAUD constate que la muqueuse vaginale du cobaye castré, transplantée sous la peau de la région pectorale répond à l'injection de folliculine et se kératinise. Enfin BURKHEIM, ZALESKI observent des modifications de la muqueuse utérine greffée dans le globe oculaire, au sein du corps vitré et dans la région mammaire; ils constatent qu'ils réagissent parfaitement aux hormones folliculaire et lutéinique.

CANNON a pensé à une régénération des fibres pré-ganglionnaires. On sait aussi que les filets nerveux pénètrent dans le greffon en même temps que les vaisseaux. D'autre part, il faut noter aussi que les réactions qui se produisent au niveau du tissu greffé, ne sont peut-être pas tout à fait semblables à celles qui se produisent à l'état normal, en effet fréquemment les greffes se comportent d'une façon aberrante.

Quoiqu'il en soit, il semble que en ce qui concerne des organes laissés en place, leur fonctionnement n'est influencé de façon appréciable ni par la stimulation des nerfs de la sphère génitale, ni par l'énervation de l'utérus, ou de l'ovaire.

Rapprochant et complétant certains points particuliers de

ces recherches, BACQ et BROUHA, en 1932, arrivent aux mêmes conclusions que leurs devanciers.

Ils déconnectent les organes génitaux d'avec les cellules médullaires, origine du système nerveux sympathique de façon à empêcher la transmission des influx centrifuges à la sphère sexuelle, par voie sympathique, et réciproquement empêcher tout influx afférent d'atteindre les centres nerveux par cette même voie. Ils constatent que, chez les animaux à ovulation spontanée et à ovulation provoquée, tous les phénomènes se déroulant au niveau de l'appareil génital se passent normalement. D'autre part l'injection d'antéhypophyse provoque la même réponse que chez l'animal normal, la folliculine déclenche les signes caractéristiques de l'œstrus aussi bien qualitativement que quantitativement.

Ces auteurs concluent que chez la femelle, la suppression de tout contrôle nerveux sympathique de la zone génitale ne modifie en rien le fonctionnement des glandes sexuelles; l'élaboration des hormones sexuelles et la formation de cellules reproductrices restent normales. Etendant ces notions à la chirurgie humaine, ils remarquent que la résection du sympathique pelvien chez la femme peut être effectuée sans danger. Soulignons que les choses sont différentes chez l'homme.

Ces résultats tendent donc bien à montrer que du système nerveux à l'ovaire, le système sympathique ne paraît pas servir d'intermédiaire. Voyons si la voie centrifuge, c'est-à-dire celle qui va de l'ovaire au système nerveux emprunte le relai sympathique.

b) INFLUENCE DE L'OVAIRE SUR LE SYSTÈME NERVEUX.

Pour le savoir nous nous rapporterons à quelques expériences qui nous semblent les plus démonstratives :

Nous avons vu que l'activité spontanée des animaux était augmentée aux périodes d'œstrus, c'est donc là une action de l'ovaire sur le système nerveux. BACQ démontra que cette activité n'était pas modifiée de façon appréciable après destruction totale du sympathique abdominal.

De plus, nous savons que l'ovulation chez les animaux à ovulation spontanée se produit après coït, il est admis qu'elle se produit à la suite d'une incitation venue de l'hypophyse. Il est important de savoir comment est déclanchée cette incitation.

La transmission par voie nerveuse de l'excitation génitale est discutée. MARSHALL, MEYER, LÉONARD HISAW pensent qu'elle existe. Cependant FÉE et PARKES observent encore l'ovulation chez la lapine dont la région vulvo-vaginale a été anesthésiée avant le coït. On a suggéré que l'hypophyse était stimulée par une substance libérée lors du coït au niveau de la muqueuse du canal cervical utérin. Mais FRIEDMAN a obtenu l'ovulation chez la lapine après enlèvement de l'utérus tout entier et d'une portion importante du vagin.

BACQ et BROUHA obtiennent la production de l'ovulation après énervation sympathique. REIN démontre que la suppression des voies motrices parasympathiques n'a aucune influence sur elle.

Tout cela permet de dire que chez la lapine, le coït provoque l'ovulation en dehors de tout lien nerveux entre la sphère génitale et le système nerveux central. On a émis plusieurs hypothèses pour l'expliquer : a) excitation sensible du train postérieur; b) excitation psychique se manifestant au cours du coït. L'ovulation serait le résultat d'un réflexe à voie ascendante sensible et à voie descendante humorale. En réalité, ce qui paraît démontré c'est que le sympathique n'est pas ici en cause. On connaît mal le mode d'action de l'hormone folliculaire sur le système nerveux. Les expériences n'apportent aucune précision dans ce sens, elles sont parcellaires et peu démonstratives.

PHIGHINI pense que la barrière hémato-encéphalique subit des variations dans sa perméabilité ionique et colloïdale en accord avec le cycle menstruel chez la femme.

Dans la première partie du cycle intermenstruel, il y a une lente augmentation du sucre dans le liquide céphalo-rachidien qui diminue la seconde moitié de la période.

VOGT pense que les myomes utérins altèrent les rapports

entre l'ovaire normal et l'activité des plexus choroides. Le liquide céphalo-rachidien subirait des variations quantitatives en rapport avec les fonctions endocriniennes.

L'administration de folliculine favoriserait la perméabilité méningée chez la femme. D'autre part, cette hormone aurait une action sur la structure des cellules du ganglion de Frankenhauser.

Le temps de latence du réflexe achilléen serait plus long durant l'œstrus que pendant le diœstrus. Il serait plus court chez les animaux ovariectomisés.

L'adrénaline aurait une action antagoniste de la folliculine. L'atropine pour MAVROMATI, ralentit le cycle œstral de la rate normale, et MINAMIKAWA pense que toute élévation du tonus du sympathique entrave les effets de la folliculine... !

Nous constatons que dans le domaine des rapports directs de la folliculine et du système nerveux, nos connaissances sont encore réduites. C'est pourtant sur ce point particulier qu'a reposé une partie de notre travail et nous rappelons ici que nous avons soulevé l'hypothèse d'une action directe de la folliculine sur l'hypothalamus, nous inspirant des constatations que fit FOERSTER.

Au cours d'actes opératoires sur la région de l'hypothalamus il constata l'apparition d'un état maniaque typique. Chez un malade qu'il opérait d'un craniopharyngiome supra-sellaire sur le plancher de l'hypothalamus, au moment où il commençait à manipuler la tumeur, il observa chez le patient une excitation maniaque, avec logorrhée, association de mots; toutes ces manifestations étaient sous la dépendance de la mobilisation de la tumeur, et ne pouvaient être déclanchées par l'excitation d'aucune autre région du voisinage.

Chez un autre malade, au cours de l'ablation d'un papillome de la grosseur d'un pois, il se produisit une hémorragie. Au moment où FOERSTER enleva les caillots avec la sonde sur le plancher du 3^e ventricule, apparut un état d'excitation maniaque.

Le syndrome ne peut être produit que par l'excitation de

l'infundibulum. L'excitation de la tête du noyau caudé, du plancher du ventricule latéral ne provoque pas son apparition.

Ces faits furent aussi signalés par FULTON et BAILEY. FOESTER admet même que ce syndrome permet de localiser une tumeur dans l'hypothalamus antérieur.

GAGEL en conclut que l'activité de l'écorce est influencée par l'hypothalamus. La partie antérieure mettrait celle-ci en action et l'exciterait, tandis que la partie caudale, la substance grise péri-épendymaire l'inhiberait plus ou moins complètement.

Cela peut constituer une explication à certaines propriétés excitantes de la folliculine. Cela reste encore dans le domaine de l'hypothèse. Mais pour rester plus près des faits nous savons mieux que l'action de cette hormone sur le système nerveux et inversement l'action du système nerveux sur la production de l'hormone peut s'effectuer par l'intermédiaire de l'hypophyse.

Rapports hypophyso-ovariens :

De nombreuses expériences ont pu montrer que les relations entre ces deux glandes s'établissaient directement sans le recours du système nerveux.

Les modifications de la glande pituitaire consécutives à la castration, ou à l'injection de folliculine montrent que les hormones ovariennes sont capables d'exercer une influence sur la structure et sur l'activité de l'hypophyse.

D'autres recherches eurent pour but d'établir l'origine hormonale de cette action.

DESCLIN et GRÉGOIRE constatent que l'hypophyse greffée répond aussi bien que l'hypophyse normale à l'action de la folliculine. Il ne paraît pas nécessaire de faire intervenir un centre nerveux hypothétique, et d'admettre l'existence de réflexes à voie ascendante hormono-neurale.

Nous ne reviendrons pas sur l'exposé des inter-relations hypophyso-ovariennes qui ont été mentionnées plus haut. Aussi atteindrons-nous d'emblée l'échelon supérieur constitué par les relations de l'hypophyse et du système nerveux.

Schématisons dès à présent toutes les diverses façons réactionnelles possibles de l'ovaire vis-à-vis du système nerveux.

Influence directe de l'ovaire sur l'hypothalamus, actions réciproques ovaro-hypophyso-hypothalamiques et hypothalamo-corticales.

Hypophyse et système nerveux central.

Quelle est la nature des mécanismes qui mettent en jeu l'hypophyse, faut-il admettre que les hormones hypophysaires sont libérées en réponse à des sollicitations purement hormonales ou au contraire en riposte à des stimuli qui lui parviennent par voie nerveuse.

RÉFLEXES D'ORIGINE INTRINSÈQUE.

On a étudié la cause du phénomène d'ovulation chez les animaux à ovulation provoquée. Les diverses recherches effectuées ont permis de mettre en évidence une cause humorale et une cause nerveuse.

PARKES et ses collaborateurs démontrent l'existence de la partie humorale de ce réflexe, en effet prélevant du sang chez un animal immédiatement après copulation et l'injectant à la lapine vierge, provoquent chez cet animal l'ovulation.

BROOKS récemment montra que la seule paralysie des pattes postérieures par section de la moelle empêchant l'animal de participer activement à l'acte sexuel supprime le phénomène de l'ovulation. Il semble donc que la relation ovaro-hypophysaire soit mixte et que le stimulus efficace agissant sur l'hypophyse soit déterminé par des incitations profondes proprioceptives, venant de sources variées, constituant une composante afférente, suffisamment intense, capable de gagner les centres supérieurs sous-corticaux, où agit l'excitation sexuelle ou émotionnelle intense et, de là, le lobe antérieur.

On voit que s'il est facile d'expliquer par le jeu des hormones le fonctionnement hypophyso-ovarien, on est obligé d'in-

voquer des hypothèses diverses lorsqu'il s'agit d'indiquer les voies nerveuses qui unissent l'ovaire aux centres supérieurs.

C'est pourquoi nous n'avons retenu dans nos explications que l'hypothèse de l'intoxication de ces centres par des doses intenses d'hormones.

La voie inverse, centres nerveux-ovaire par le relai hypophyso-hypothalmique est par contre mieux connue.

RÉFLEXES D'ORIGINE EXTRINSÈQUE.

Influence du système nerveux sur l'hypophyse et de là sur l'ovaire :

Des constatations précises sont venues mettre en lumière l'influence du système nerveux sur la sécrétion hypophysaire et par contre-coup sur l'appareil génital. L'origine visuelle de certains troubles génitaux a pu être mise en évidence. On a constaté qu'un stimulus lumineux se transmettant à l'hypophyse, peut influencer l'activité de cette glande, et modifier secondairement le fonctionnement génital. BISSENETTE éclairant artificiellement des furets au repos sexuel obtient en 38 à 66 jours un œstrus complet et typique. HILL et PARKES montrèrent que ce phénomène est lié à l'activité hypophysaire car les furets hypophysectomisés restent en état d'anoestrus total. Chez les furets en rut, l'obscurité entraîne la régression de tous les phénomènes oestriques. On a constaté aussi que l'irradiation de l'animal par les rayons U. V. déclanchaient un œstrus anormalement long. On voit donc chez les animaux sensibles à la lumière que l'activité génitale est soumise à des influences d'origine extrinsèque qui se transmettent par voie nerveuse à l'hypophyse qui réagit par l'intermédiaire des hormones gonadotropes.

FIEDGOOD, PINCUS faradisant le sympathique cervical augmentent la vitesse de sécrétion du principe gonadotrope A. COLLIN et HENNEQUIN faisant l'ablation du ganglion cervical trouvent des modifications histologiques profondes dans le lobe antérieur de l'hypophyse.

En somme, qu'on stimule ou qu'on excite le sympathique, on agit sur l'antéhypophyse.

Anatomiquement, les connexions qui unissent l'hypophyse à l'hypothalamus et de là, à la corticalité sont bien connues et nous n'y reviendrons pas.

Pour clore cet exposé, il nous a paru intéressant de rapporter quelques réflexions relatives aux fonctions hypophysaires émises par JORES qui dans une synthèse rassembla les notions acquises sur cette question. Il dit ceci en effet : « Pour agir la régulation « hormonale, passant par les hormones glandotropes n'a pas « besoin de système nerveux. L'hypophyse est un des transfor- « mateurs des stimulations nerveuses en stimulations hormo- « nales et réciproquement;... Pour ce qui est de la liaison de « l'encéphale intermédiaire et de la glande endocrine périphé- « rique la discussion n'est pas close..., ainsi en ce qui concerne « la surproduction de thyroxine, son origine peut être pure- « ment nerveuse... La glande endocrine périphérique ne fonc- « tionne pas simplement sous l'impulsion du moteur central, « elle est en grande partie autonome ».

Ces idées reflètent bien ce qui découle de toutes les expériences que nous avons relatées et qui mettent en lumière certains points ignorés des fonctions si complexes de l'hypophyse. On voit qu'un trouble d'une glande endocrine peut être provoqué par des perturbations à localisations diverses, localisation dans la glande même, dans les centres nerveux, dans l'hypophyse. C'est à la lumière de toutes ces données qu'il convient donc d'apprécier un dérèglement d'une fonction et dans le cas qui nous préoccupe, de la physiologie de l'appareil génital de la femme.

Nous terminons donc avant de dire quelques mots d'une fonction nouvellement mise en évidence et sur laquelle bien des hésitations sont encore justifiées, la neurocinie, par les conclusions du rapport que BROUHA présenta au Congrès International de Gynécologie d'Amsterdam de Mai 1938 sur « La physiologie neuro-humorale de l'appareil génital femelle ».

« A l'heure actuelle presque toute la thérapeutique des « troubles de l'appareil génital femelle est basée sur l'emploi « des hormones. Cette manière de faire semble logique, lorsqu'il « s'agit de combattre des troubles endocriniens localisés à la

« sphère génitale, mais on doit se demander si ces anomalies
« fonctionnelles ne sont pas purement symptomatiques plus
« souvent qu'on ne le pense et si dans de nombreux cas, elles ne
« relèvent pas indirectement d'une transmission nerveuse dérè-
« glée, par excès ou défaut des stimuli extrinsèques ou intrin-
« sèques vers l'hypophyse. Diverses études ont déjà été faites
« dans ce sens par THÉOBALD en 1936 qui attribue aux facteurs
« psychiques et à l'hypnose un effet marqué sur le cycle mens-
« truel chez la femme. On connaît également de nombreux cas
« dans lesquels un traitement par les sédatifs du système ner-
« veux a permis de rétablir une fonction génitale normale ».

NEUROCRINIE.

Les glandes endocrines n'ont donc pas uniquement des actions hormono-hormonales, elles ont aussi des actions hormono-neurales et ces dernières trouvent leur confirmation dans les récentes théories neurocriniennes.

COLLIN systématisa la théorie de la neurocrinie hypophysaire déjà annoncée par les travaux de CAJAL, EDINGER, HERRING, BOYER, CELESTINO DA COSTA. L'essentiel de cette doctrine réside dans le fait que si le lobe antérieur de l'hypophyse n'agit que sur les autres glandes endocrines, la pituitaire neurotrope pars intermedia et pars tuberalis peut intervenir sur les centres nerveux voisins, hypothalamiques ou tubériens. A cet effet, elle envoie des produits soit vers la cavité infundibulo-ventriculaire (hydrencephalocrinie), soit vers le tuber par voie interstitielle (neurocrinie interstitielle) ou par les vaisseaux d'une sorte de système veineux porte hypophysotubérien. COLLIN admet que la pituitaire neurotrope tient, sous sa dépendance, la direction fonctionnelle des noyaux tubériens et est capable d'entretenir de véritables phénomènes d'autorégulation, parce que l'origine des fibres nerveuses hypothalamo-hypophysaires, se trouve justement dans ces noyaux.

Il y a plus, à la suite des travaux de GAUPEL, PETERS, ROUSSY et MOSINGER, OLIVEIRA E SILVA, etc., on admet maintenant que le tuber cinereum a sa fonction endocrinienne propre (neurierinie). Les neurones tubériens auraient une double fonction, pouvoir de

conduction, et pouvoir sécrétoire. ROUSSY et MOSINGER étendirent cette notion à l'ensemble du système endocrino-végétatif auquel ils reconnaissent le pouvoir sécrétoire.

On ne saurait oublier que les noyaux tubériens sont des centres cérébraux, ce qui expliquerait que l'arrangement des neuromes n'est pas du type glandulaire mais obéit à l'architecture nerveuse.

On comprend toute l'importance de cette région si l'on se souvient que l'hypothalamus a des rapports à la fois corticaux (somatiques et psychiques) et sous-corticaux (thalamo-pallido-striés), qu'il a des connexions aussi avec les autres échelons végétatifs (encéphalo-médullaires) et qu'il joue un rôle fondamental dans la régulation des métabolismes hydrique, lipidique, glucidique, dans la thermogénèse, dans les fonctions hypniques et dans les fonctions des organes génitaux et des surrénales.

Ainsi esquissées, les particularités de cette formation « carrefour suprême de la vie végétative » montrent qu'on ne saurait expliquer une action dynamique du domaine de la neuropsychiatrie sans tenir compte des fonctions si exceptionnelles que cette région tient dans la dépendance.

Le P^r CLAUDE a rapporté récemment une observation de schizophrène plongée depuis longtemps dans un état de démence et qui récupéra, sous l'influence d'un traitement de choc, une activité psychique quasi normale, en même temps que s'améliorait son état général et que l'activité végétative reprenait, dépassant même la normale. On notait de la polyurie, de la boulimie, une excitation sexuelle intense; le retour à l'équilibre se produisit au bout d'un certain temps et l'activité psychique se stabilisa.

Ce cas montre que, d'une part, des tableaux cliniques peuvent se développer non pas sous l'action d'altérations lésionnelles du système nerveux, mais de troubles fonctionnels persistants; d'autre part que ces perturbations s'exercent, semble-t-il, au niveau de cette région hypothalamique si riche de fonctions, qu'enfin une thérapeutique de choc (choc cardiazolique ou insulinique) est capable de faire disparaître des modifications survenues dans l'harmonie des sécrétions nerveuses

ou des sécrétions glandulaires par des actions simultanées sur les centres corticaux ou neuro-végétatifs.

Les fonctions psychiques dépendraient donc en partie de cette région hypothalamique.

Il n'y a rien là qui puisse particulièrement nous surprendre. Signalons que des observations particulièrement démonstratives de l'influence du psychisme sur les centres régulateurs végétatifs ont été rapportées. Le Professeur LAUBRY et Mlle BROUSSE insistent sur les variations du rythme du cœur et de son tonus, non seulement sous l'influence de l'émotion, mais aussi sur la stimulation de l'énergie consciente. ABRAMI et ses élèves ont signalé un cas d'hypertension artérielle volontaire. De même les études faites par Mlle BROUSSE sur des individus de l'Inde entraînés à la technique du système Yogui, montrent toutes les variations du rythme du cœur, toutes les modifications particulières de l'électrocardiogramme que peuvent entraîner ces pratiques si particulières où l'énergie volontaire paraît être seule en cause.

Si nous transposons ces dernières données dans le domaine de la psychiatrie nous remarquons qu'une région particulièrement sensible à des influences diverses, traduit cette propriété par des modifications dynamiques qui peuvent entraîner des dérégulations dont la traduction s'opère dans le domaine des fonctions psychiques.

Si nous recherchons les causes susceptibles de perturber les centres régulateurs de tant de fonctions, nous pourrions faire appel aux désordres légers de la vie psychique, aux troubles émotionnels dont les incitations venues des sphères les plus élevées de la vie psychique retentissent sur les centres hiérarchiquement inférieurs jusqu'à atteindre les centres de la vie végétative et à en perturber momentanément ou d'une façon prolongée le fonctionnement.

Si nous jetons un regard sur les faits cliniques nous voyons que, si les observateurs n'avaient pas toujours montré le rôle éventuellement joué par ces centres régulateurs hypothalamiques, ils avaient souvent été frappés par la coïncidence des psychoses et des chocs émotionnels. Une littérature extrêmement riche abonde en faits de ce genre.

Nous savons que d'autres facteurs peuvent être en cause. En particulier dans les états confusionnels la cause d'un désordre mental est périphérique : une affection quelconque, infection ou intoxication, peut retentir sur le fonctionnement cérébral, la disparition du trouble périphérique entraînant souvent la disparition du trouble mental.

Parmi de tels faits dans le sujet que nous avons traité, nous avons voulu mettre en lumière le rôle du trouble endocrinien et plus particulièrement de l'hormone folliculaire. Nous en avons donné un exemple probant.

Ces causes périphériques sont multiples, mais souvent difficiles à mettre en évidence. Comment sans elles expliquer les autres troubles mentaux. Nous avons vu qu'une modification endocrinienne peut relever de facteurs hypophysaires, locaux ou nerveux. Dans les états schizophréniques, nous avons pensé que celle qu'on observait était secondaire à des troubles situés dans la région dont l'hypophyse dépendait le plus directement, — la région hypothalamique.

Nous devons reconnaître que rien ne nous permet encore d'en expliquer complètement le mécanisme et l'étiologie. Il a été supposé que les troubles psychiques particuliers de cette psychose pouvaient parfois relever d'une activité fonctionnelle anarchique de cette région. Serait-ce une perturbation de la sécrétion neuro ou neurierinienne ? Nous ne pouvons le dire. Cela reste encore dans un domaine très hypothétique. Quant à la cause elle nous échappe souvent.

Ces conceptions viennent-elles à l'encontre de la théorie classique de la dégénérescence. Certes, si l'on essaye d'expliquer un fait pathologique, d'en rechercher les causes, de le traiter on s'écarte des notions habituellement admises sur ce point. Pourtant, il est un groupe de faits pour l'explication desquels il est commode d'invoquer la notion de *prédisposition héréditaire ou acquise*. Il est reconnu que certains sujets font plus facilement que d'autres des troubles mentaux, — qu'une cause identique produira chez l'un un désordre localisé et périphérique, chez un autre des désordres concomittants dans la sphère psychique.

Il est donc nécessaire d'admettre ici une fragilité particulière dans la cohésion des fonctions cérébrales plus faciles à dérégler chez certains, où les réactions de défense du système nerveux, amoindries ne peuvent pas s'adapter à des situations psychiques ou biologiques particulières.

Nous ne saurions passer maintenant sous silence les idées fondamentales qui ont servi de base à une explication dynamique des psychoses.

Elles s'opposent aux conceptions qui font dépendre les manifestations nerveuses normales ou pathologiques, de conditions locales réalisant in situ l'excitation ou la déficience fonctionnelle parce que lésionnelles.

Le principe de la conception de JACKSON est qu'une lésion est négative, elle libère mais ne crée pas. Un trouble est le résultat de deux éléments, l'un négatif, l'autre positif, c'est-à-dire que « tous les syndromes mentaux observés sont des éléments positifs, le résultat de l'activité d'éléments nerveux non affectés par les processus pathologiques, et manifestant l'activité de niveaux inférieurs de l'évolution qui persistent sous un contrôle insuffisant entraînant parfois une hyperactivité ».

On voit donc que ce principe s'appuie sur une hiérarchie de fonctions dont les supérieures seraient amoindries par un processus morbide considéré comme une dissolution, et ces fonctions disparues laisseraient prendre aux fonctions inférieures une activité qu'elles n'avaient pas jusqu'alors et qui nous apparaît anarchique, désordonnée, pathologique.

Cette théorie a été complétée par les données plus modernes fondées sur des constatations psycho-pathologiques, des faits chirurgicaux ou de l'exploration électro-encéphalographique du travail cérébral, qui tendent à battre en brèche la théorie des localisations cérébrales.

Pour KURT GOLDSTEIN en effet, « le système nerveux est un appareil où toutes les pièces se tiennent et qui travaille toujours dans sa totalité ». Une fonction est un processus dynamique qui rayonne autour de l'aire corticale et met en branle le système nerveux plus ou moins dans sa totalité ».

Il insiste aussi sur ce fait que certains troubles tiennent le premier plan d'un tableau morbide pendant que d'autres masqués par lui restent dans l'ombre et prennent un jour la première place. Cela paraît bien encore être l'expression d'activités dynamiques. Nous pouvons rapprocher de cette façon de voir ce que le P^r CLAUDE appelle la « *perspective en psychiatrie* » où tel symptôme ou tels groupements de symptômes qui apparaissent au premier plan dans un tableau clinique peuvent ultérieurement ne pas avoir la même netteté et céder la place à d'autres.

Rappelons aussi que KLEIST ne fait plus appel à une activité de substitution des centres, mais leur infère des pouvoirs spéciaux de mise en action sur d'autres centres ou au contraire de freinage, et un trouble localisé pourrait ainsi agir à distance. C'est bien un mécanisme semblable qui permettrait d'expliquer l'action des centres hypothalamiques sur les activités supérieures.

D'autres auteurs, en particulier GUIRAUD, admettent aussi l'importance des formations de la base dont les perturbations expliqueraient les troubles instinctivo-affectifs observés au cours de certaines psychoses.

On voit donc combien une théorie dynamique est plus riche et se prête mieux à des hypothèses fécondes qu'une théorie simplement mécaniciste, à laquelle on ne peut faire appel pour expliquer des faits qui ont toujours été considérés comme les énigmes les plus fermés de toute la pathologie.

CONCLUSIONS

1°) Les variations du taux de l'hormone folliculaire n'ont de réelle valeur que lorsqu'elles sont appréciées directement dans le sang. Pour que les doses trouvées ne soient pas considérées comme pathologiques, elles doivent se situer aux environs de 10 u. R. dans la première semaine du cycle menstruel et de 30 u. R. dans la dernière.

2°) Chez les schizophrènes ou les déments précoces, on peut distinguer du point de vue hormonal, les périodes de début de la maladie et les périodes avancées. Dans les premières, le taux d'hormone a été trouvé inférieur à la normale; dans les secondes, il a avoisiné la normale.

Du point de vue pathogénique, en admettant que le désordre ovarien reflète une perturbation hypophysaire commandée par un désordre neuronal, il est probable que le caractère épisodique du bouleversement d'une fonction répond à un mode de défense de l'organisme, la perte de ses facultés réactionnelles, se traduisant par le rétablissement de la fonction troublée.

Il est à supposer qu'une thérapeutique a plus de chance d'agir dans cette première période de bouleversement physiologique que plus tard. Il est logique de penser, du point de vue nosologique, que la démence précoce est le résultat d'altérations organiques lésionnelles du système nerveux, la schizophrénie de modifications fonctionnelles situées au carrefour de toutes les connexions nerveuses, c'est-à-dire dans l'encéphale intermédiaire, créant des désordres à la fois dans la sphère psychique et dans la sphère endocrino-végétative, pouvant simuler un état démentiel progressif et définitif mais qu'une thérapeutique de choc peut restaurer.

Ce sont ces états que M. le Professeur CLAUDE dénomma « Les Etats dynamiques ».

3°) L'Hormone folliculaire a des propriétés stimulantes sur le système nerveux. Son hyperproduction est capable chez des sujets prédisposés de déclencher un état d'excitation maniaque. Tous les états d'excitation, ressortissant à la psychose maniaque-dépressive ou non ne sont pas produits par une hypersecrétion folliculinique. On doit donc admettre l'existence d'étiologies diverses pour les expliquer.

4°) Les états mélancoliques ont peut-être des rapports avec les perturbations de la sécrétion folliculinique. Il est possible que des doses élevées de folliculine puissent causer des désordres physiologiques se traduisant par un état de dépression chez des individus au système nerveux dont les réactions de défense sont amoindries.

Il paraît démontré que chaque cas psychiatrique a son étiologie propre, que la manie et la mélancolie ne sont pas des maladies mentales, mais des syndromes mentaux, qu'une même cause est capable de produire l'un ou l'autre syndrome, que chacun d'eux peut être causé par des facteurs différents.

5°) La mélancolie d'involution ne s'accompagne pas toujours d'une hypofolliculinémie.

6°) Avec les confusions mentales et les psychoses puerpérales vont de pair des modifications hormonales intéressantes.

7°) Les psychopathies sexuelles ne sont pas toujours le reflet de perturbations endocriniennes.

8°) Les mécanismes qui unissent l'ovaire au système nerveux ne sont pas tous connus, il semble qu'à l'inverse de ce qui se passe pour les autres glandes endocrines le sympathique ne joue dans le fonctionnement ovarien qu'un rôle accessoire, que les rapports s'établissent par des réactions hormono-hormo-

nales (hypophyso-ovariennes) ou que l'hormone folliculaire peut agir directement sur le système nerveux central.

Il semble enfin prouvé qu'une perturbation psychique peut retentir sur l'ovaire en modifiant le fonctionnement hypothalamique et partant hypophysaire.

9°) Une classification de ces états psychopathiques peut être esquissée ainsi :

1°) Etats consécutifs à une perturbation périphérique et quelquefois endocrinienne.

2°) Etats consécutifs à une perturbation centrale localisée à l'encéphale intermédiaire.

3°) Etats secondaires à un désordre psychique pouvant perturber et les centres de l'hypothalamus et le système endocrinien.

Vu : Le Président de Thèse,
H. CLAUDE.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne donnons ici qu'une partie de nos références. Pour les autres nous renvoyons le lecteur à l'ouvrage de M. le Professeur Henri SIMONNET :

« *L'Hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique* ». — Masson édit. 1937.

ABÉLY (Xavier et Paul). — Les interréactions hypophyso-thyroïdiennes et hypophyso-ovariennes dans la manie. *Ann. méd. psych.*, 1937, T. 2.

AULT (C. C.), HOCTOR (E. F.) et WERNER (A. A.). — Theelin therapy in psychoses effect in involutionnal melancholia and as adjuvant in other mental disorders. *Journ. Am. Med. Ass.* : 1786-1788, Nov. 26, 37.

BACQ (Z. M.) et BROUHA (L.). — Le comportement des organes génitaux après énervation sympathique. *Arch. Intern. de Physiologie*, Oct. 1932.

BARUK. — Psychiatrie médicale, physiologique et expérimentale 1938, p. 666 et 703.

BRAHN. — Les homosexuels ont-ils plus d'hormone ovarienne dans les urines que les hommes normaux. *Klinische Wochens*, 1931, 16, 504, 505.

BROUHA (L.). — Fonction endocrine de l'ovaire. *Bruxelles médical*, 18 oct. 1931.

— Le système nerveux sympathique. Système neuro-hormonal. *Journées médicales Internationales de Paris*, 1937.

BROUHA (L.) et SIMONNET (H.). — Quelques faits expérimentaux et cliniques concernant l'hormone folliculaire. *Presse Médicale*, 25 décembre 1926.

BROUHA (L.). — La physiologie neuro-humorale de l'appareil génital femelle. *International Congrès Voor Verloskunde en Gynaecologie*. Amsterdam, 4, 8 mai 1938.

CAPGRAS (J.). — Essai de réduction de la mélancolie à une psychose d'involution présénile. *Thèse Paris* 1900.

COLLIN (R.). — La neurocrinie hypophysaire. Etude histophysiologique ou complexe tubéro-infundibulo-pituitaire. *Archives de morphologie générale et expérimentale* 1928, Doin, éd.

COMBEMALE et DEMACON. — *L'Echo médical du Nord*, 27 août 1927.

COQUELIN. — *Thèse Paris* 1926.

CLAUDE (H.). — *Congrès des médecins Aliénistes et Neurologistes*, Dijon, 1908.

— *Congrès des médecins Aliénistes et Neurologistes*. Démence précoce et schizophrénie. Lausanne, 1926.

— « Interprétations de certaines activités dynamiques dans le domaine de la neuropsychiatrie. » Conférence donnée à la Société médicale de Genève le 10 novembre 1938.

DELABY (R.). — Les hormones sexuelles. Leurs relations avec le cholestérol. *Journ. pharma. et chimie*, 1937, p. 136.

EY (H.) et Mme BONNAFOUS-SÉRIEUX. — Etudes cliniques et considérations nosographiques sur la démence précoce ». *Ann. Méd. psychologiques*, Octobre 1938.

EY (H.) et ROUART (J.). — Essai d'application des principes de Jackson à une conception dynamique de la neuro-psychiatrie. *Encéphale*, 1936, T. I et II.

FRANCK. — The hormonal causes of premensruel tension. *Arch. of Neurology and psychiatry*. Chicago III, 1931, 97, 1052-1057.

GAGEL (O.). — Symptomatologie des maladies de l'hypothalamus. *Handbuch der neurologie* T. V., p. 482-485.

GELINA (E.). — L'érotisme sénile chez la femme. *Encéphale* T. I. 1935.

GUIRAUD (P.) et NODET (C.). — Les psychoses puerpérales et leur traitement. Action de la vitamine E. *Paris Médical*, 19 septembre 1936.

HEUYER et LAMACHE. — Le mentisme de la menstruation. *Encéphale* 1929, T. I.

HOVEN (H.). — Les psychoses dépressives de la ménopause. *Journ. Belge de Neur. et Psychiatrie*, p. 639, 1936.

JORES. — Les fonctions de l'hypophyse. *Klin. Woschr.*, 1938, 17, 689-693.

LAROCHE (Guy). — La ménopause. Etude biologique et thérapeutique hormonale. *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 15 avril 1938.

LAIGNEL-LAVASTINE. — *Congrès des Aliénistes et Neurologistes*. Dijon, 1908.

LAIGNEL-LAVASTINE (M.). — La méthode concentrique dans l'étude des psycho-névroses. *Leçons cliniques* 1927.

MARCOULIDES (J.-N.) — La menstruation. *Gaz. des Hôp.* 6 août 1938.

MORICARD (R.). — Ovaire et hormones de croissance. Mitosine gamétotrope. Folliculine. Lutéine. *Ann. de thérapie biol.* Janv. 1935.

MASSELOU — La mélancolie. Etude médicale et psychologique. Alcan 1906.

MAVROMATI (L.) — Influence du système neuro-végétatif sur le cycle oestral. *C. R. Biologie*, 1932. III. 191.

MORTER, SIMONSEN (M.) et Claude WILLIAMS. — Le taux d'oestrine dans

- la schizophrénie. *The Am. Journ. of Psych.* T. xc III N° 6, p.1293 1303, mai 1937.
- MOTT (W.) — Etat des organes sexuels dans la démence précoce, en rapport avec l'origine génitale de cette affection. *Encéphale* 1923, T.I.
- OLIVEIRA E SILVA (J.-B.) — Les nouveaux domaines de l'endocrinologie et les nouvelles conceptions physiologiques du système neuro-végétatif. *Revue Française d'Endocrinologie*, Juin 1938.
- PIGNINI — L'ormonizzazione sessuale della donna nelle malattie nervose e mentali *Riv. Fren.* 1929. 53. I 33.
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Neurocrinie, neuricrinie et transmission humorale des excitations nerveuses. *Presse Médicale*, 18 août 1937..
- SACK (Hebert) — Organothérapie dans les psychoses dépressives chez la femme. L. 83, p. 304, 1932.
- SAITON (P.) — Les psychoses des thyroïdiens. *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1^{er} juillet 1937.
- SAITON (P.), SIMONNET (H.), BROUHA (L.) — Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. Masson éd. 1937.
- SCHRIJVER, HERTZBERGER — Périodicité mensuelle dans les Psychoses. *Encéphale* 1935. I. I.
- SEGUY (J.). — Ménorragies polyhomormales. *La Médecine* 1932 p. 277.
- SIMONNET (H.) — Contribution à l'étude de la sécrétion interne de l'ovaire. Les propriétés du liquide folliculaire. Paris 1927.
- SIMONNET (H.) et BRANDWEIN — Quels sont les moyens actuels permettant de déterminer le moment de l'ovulation chez la femme. *Bull. de la Société de Sexologie*. T. II, juillet 1935.
- SIMONNET (H.) — Les hormones sexuelles. *Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1937, p. 1118.
- SIMONNET (H.) — L'hormone folliculaire en physiologie normale et pathologique. Masson, Paris, 1937.
- SIVADON (P.) — Les psychoses puerpérales et leurs séquelles. *Thèse Paris* 1933.
- SUCKLE (J.-E.) — Involutional melancholia. *Journ. Am. Méd. Assoc.* 109.203. 2-04 July 17 37.
- TOULOUSE, SCHIFF, SIMONNET — Troubles psycho-sexuels chez l'homme et substance féminine de l'urine. *Ann. méd. psychologiques* 1935. 93. 440-446.
- TUSQUES (J.) — Les troubles endocriniens dans les états d'excitation *Ann. méd. psychol.* 1937, T. II, p. 20.
- VARANGOT (P.) — Le syndrome d'hyperfolliculinémie. Ses limites. Ses bases anatomo-cliniques, 30 juillet 1938.
- VARANGOT (P.) — Les tumeurs de la granulosa. Edit. Arnette Paris 1937.

WERNER (A.-A.) ,JOHNS (G.-A.), et HECTOR (E.-F.), AULT (C.-C.), KOEHLER (L.-H.) and WEIS (M.-W) — Involutional Melancholia. *Journal of the american médical association* (the) Philadelphia (Pa) 1934. 103, 13-16.

WERNER (A.-A.), KOELER (L.-H.), AULT (C. C.) and HECTOR (E.-F.). — Involutional melancholia. *Arch. Neurol. et Psychiatrie.* 35, 1076, 1080, 1936.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — L'Hormone folliculaire en pathologie générale	15
Généralités	15
CHAPITRE II. — Nature chimique	19
CHAPITRE III. — Le cycle menstruel	24
CHAPITRE IV. — Syndrome clinique d'hyperfolliculinémie	33
CHAPITRE V. — Syndrome clinique d'hypofolliculinémie	39
CHAPITRE VI. — Dosage de Folliculine	44
CHAPITRE VII. — L'Hormone folliculaire en Psychiatrie	55
Avant-propos	56
CHAPITRE VIII. — Etats dits de démence précoce	56
CHAPITRE IX. — Etats d'excitation	79
a) Etats maniaques	79
b) Etats confusionnels	100
CHAPITRE X. — Etats dépressifs	107
a) Dépression périodique	110
b) Etats mélancoliques mono symptomatiques	114
c) Mélancolie d'involution	119
CHAPITRE XI. — Psychopathies sexuelles	127
CHAPITRE XII. — Interréactions neuro-hormonales de l'appareil sexuel femelle	131
CONCLUSIONS	148
BIBLIOGRAPHIE	151

